

Aus der
Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Vergleich systemischer antibiotischer und lokaler antiseptischer Zusatzmedikation in
der Therapie der generalisierten Aggressiven Parodontitis**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae
(Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Doğan Kaner
aus Freiburg im Breisgau

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. Dr. Jean-Pierre Bernimoulin
 2. PD Dr. Gregor Petersilka
 3. PD Dr. Christof Dörfer

Datum der Promotion: 17.8.2005

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung	5
2.	Hintergrund	
2.1	Einteilung und Ätiopathogenese der Parodontitis	6
2.2	generalisierte Aggressive Parodontitis	10
2.3	systematische Parodontalbehandlung	15
2.3.1	systemische antibiotische Zusatzmedikation	18
2.3.2	lokale antimikrobielle Zusatzmedikation	25
2.4	Sulkusflüssigkeit und Calprotectin	33
3.	Ziele der Studie	35
4.	Material und Methode	
4.1	Studienpatienten	35
4.2	klinischer Ablauf	36
4.2.1	Vorbehandlung	36
4.2.2	klinische Parameter	37
4.2.3	Gewinnung der Sulkusflüssigkeit	37
4.2.4	Scaling/Root planing	38
4.2.5	Studienmedikation	38
4.2.6	Nachsorge	39
4.3	Analyse der Sulkusflüssigkeit	41
4.4	Datenverarbeitung und statistische Analyse.....	42
5.	Ergebnisse	
5.1	Patienten	43
5.2	Plaqueindex	45
5.3	mittlere Sondierungstiefe pro Patient	45
5.4	Anteile der Sondierungstiefenkategorien	47
5.5	mittlerer klinischer Attachmentlevel pro Patient	48
5.6	Unterscheidung nach ein- und mehrwurzeligen Zähnen	50
5.6.1	Sondierungstiefe	50
5.6.2	klinischer Attachmentverlust	53

5.7	Blutung und Pus	55
5.8	tiefe Referenzstellen	57
5.8.1	Sondierungstiefe	57
5.8.2	klinischer Attachmentverlust	59
5.8.3	Blutung	61
5.8.4	Sulkusflüssigkeit-Fließrate	62
5.8.5	Calprotectin	63
5.9	flache Referenzstellen	65
5.9.1	Sondierungstiefe.....	65
5.9.2	klinischer Attachmentverlust	66
5.9.3	Blutung	66
5.9.4	Sulkusflüssigkeit-Fließrate	67
5.9.5	Calprotectin	68
6.	Diskussion	
6.1	Patienten	70
6.2	Plaqueindex	74
6.3	Sondierungstiefe	75
6.4	klinischer Attachmentverlust	77
6.5	Blutung und Pus	79
6.6	Sulkusflüssigkeit-Fließrate und Calprotectin	86
7.	Schlussfolgerung	87
8.	Zusammenfassung	89
9.	Abstract	90
10.	Literaturverzeichnis	91
11.	Danksagung	108
12.	Lebenslauf	109
13.	Eidesstattliche Erklärung	110

1. Einleitung

Patienten mit der Diagnose „generalisierte Aggressive Parodontitis“ leiden unter einem von Bakterien verursachten, besonders schnellen und drastischen Abbau der Zahn tragenden Gewebe. Unbehandelt kann die Krankheit, begleitet von Symptomen wie Zahnfleischbluten, Eiterung und Abszessbildung zur Zahnlockerung und schließlich zum frühzeitigen Verlust der Zähne führen. Durch eine systematische Parodontalbehandlung mit zusätzlicher systemischer Verabreichung der Antibiotikakombination Amoxizillin/Metronidazol kann das Fortschreiten der Erkrankung in der Regel gestoppt und ein langfristig stabiler Zustand erreicht werden. Die Einnahme von Antibiotika birgt jedoch häufig Risiken und Probleme. Allergien und Nebenwirkungen können auftreten, unzureichende Compliance der Patienten kann das Behandlungsergebnis negativ beeinflussen. Neben der Umweltbelastung durch Antibiotika mehren sich Berichte über Schwierigkeiten mit multiresistenten Keimen, so dass allgemein die Verwendung von Antibiotika so weit wie möglich eingeschränkt werden sollte.

In der Behandlung der Chronischen Parodontitis kann mit einer lokal angewendeten antimikrobiellen Zusatzmedikation mit dem Antiseptikum Chlorhexidindiglukonat in einem sogenannten Controlled-Delivery-Device (PerioChip) eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses erzielt werden. Untersuchungen über die Anwendung in der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis liegen bisher nicht vor. In der vorliegenden Arbeit soll daher der Effekt dieser Zusatzmedikation in der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis untersucht und hinsichtlich der Wirksamkeit mit der Standardtherapie Amoxizillin/Metronidazol verglichen werden. Neben klinischen Parametern wie der Sondierungstiefe, klinischem Attachmentverlust, der Sondierungsblutung und Pusaustritt nach Sondieren werden auch die Sulkusflüssigkeit-Fließrate und die Konzentration des Entzündungsmarkers Calprotectin in der Sulkusflüssigkeit tiefer und flacher Referenzstellen analysiert.

2. Hintergrund

2.1 Einteilung und Ätiopathogenese der Parodontitis

Die marginale Parodontitis umfasst eine Gruppe entzündlicher Erkrankungen des Zahnhalteapparates, die durch Verlust von Zahn tragendem Gewebe gekennzeichnet ist. Je nach klinischem Erscheinungsbild werden hinsichtlich Lokalisation und Schweregrad des Attachmentverlustes, Alter der Manifestation und Geschwindigkeit der Krankheitsprogression chronische (langsam verlaufende) von aggressiven (schnell fortschreitende) und lokalisierte von generalisierten Formen der marginalen Parodontitis unterschieden. Parodontitiden als Begleiterscheinung systemischer Erkrankungen und nekrotisierende Krankheitsbilder stellen aufgrund ihrer spezifischen Genese Sonderformen dar und bilden eigene Kategorien in der aktuell gültigen Nomenklatur von 1999 (AAP, 1999, Tabelle 1).

1. Chronische Parodontitis:
a. lokalisiert
b. generalisiert
2. Aggressive Parodontitis
a. lokalisiert
b. generalisiert
3. Parodontitis als Manifestation systemischer Erkrankungen
4. Nekrotisierende Parodontitis

Tabelle 1 Einteilung der Parodontitiden (nach AAP, 1999)

Mit einer Prävalenz von 50% unter Erwachsenen ist Parodontitis eine häufige Erkrankung, wobei etwa 30% aller Patienten an einer schweren Form der Parodontitis leiden (Brown & Löe, 1993). Trotz des unterschiedlichen klinischen Bildes, das in der multifaktoriellen Ätiologie der Parodontitis begründet ist, liegen der Gruppe der entzündlichen Parodontopathien gemeinsame pathogenetische Mechanismen zugrunde (Page, 1999; Page et al., 1997). Neben der bakteriellen Infektion als Grundvoraussetzung der Erkrankung sind genetische und erworbene endogene und exogene Risikofaktoren modifizierend an der Pathogenese beteiligt (Salvi et al., 1997). Etwa 500 verschiedene bakterielle Spezies besiedeln die menschliche Mundhöhle (Paster et al., 2001). Bis auf wenige Ausnahmen sind diese Spezies konstant in der dentalen Plaque nachweisbar (Darveau, Tanner & Page, 1997), die einen mikrobiellen Biofilm darstellt (Marsh & Bradshaw, 1995). Biofilme werden als „in eine

Matrix eingebettete bakterielle Population, die aneinander und/oder an Oberflächen/Grenzflächen angeheftet ist“ definiert (Costerton et al., 1994).

Die mikrobielle Besiedlung eines durchbrechenden oder frisch gereinigten Zahnes erfolgt rasch. Auf der Zahnoberfläche bildet sich innerhalb weniger Minuten eine Pellicle aus Proteinen und Glykoproteinen, die aus dem Speichel und der Sulkusflüssigkeit stammen und sich an die Hydroxylapatitkristalle des Zahnschmelzes binden (Listgarten, 1994; Marsh & Bradshaw, 1995). Sowohl über spezifische Oberflächenstrukturen wie Adhäsine (Zuckermoleküle, Lektine) als auch über unspezifische Mechanismen wie die ionische Bindung der Teichonsäure der bakteriellen Zellmembran heften sich gram-positive aerobe Kokken an die Pellicle. Diese frühe Besiedlung erfolgt hauptsächlich durch *Streptococcus*-sp. und *Actinomyces*-sp., später auch durch gram-negative kapnophile *Capnocytophaga*-sp. und gram-negative Anaerobier wie *Fusobacterium nucleatum* (*F.n.*) (Listgarten, 1994; Marsh & Bradshaw, 1995), wobei *F.n.* bei der weiteren Entwicklung des komplexen Biofilms eine Mediatorrolle zu spielen scheint (Weiss et al., 2000). Räumlich breitet sich die supragingivale Plaque innerhalb etwa einer Woche nach lateral aus, bis die verfügbare Zahnoberfläche bedeckt ist. Die proliferierenden Bakterien breiten sich in etwa zwei Wochen nun senkrecht zur Zahnoberfläche aus und bilden, adhärent durch Koaggregation (Whittaker, Klier & Kolenbrander, 1996), innerhalb der nun reifen Plaque räumlich geordnete, „Corn cob“-artige Strukturen (Listgarten, Mayo & Tremblay, 1975). Während der Reifung der Plaque steigt neben der gesamten Keimzahl der Anteil gram-negativer Bakterien von etwa 15% der Gesamtflora an gesunden Stellen (Tanner et al., 1996) auf etwa 50% bei etablierter Gingivitis an (Tanner, et al., 1996; Theilade et al., 1966). In mittlerweile klassischen Studien zu kurzzeitig bestehender, experimentell ausgelöster Gingivitis konnte gezeigt werden, dass die Symptome der gingivalen Entzündung wie Blutung, Rötung und Schwellung vollständig reversibel sind, wenn eine entsprechende Mundhygiene wieder aufgenommen wird (Löe, Theilade & Jensen, 1965; Theilade, et al., 1966). An mehr als 50% der Stellen, die eine jahrelang persistierende gingivale Entzündung aufweisen (Gingivaindex GI > 1, Löe & Silness, 1963), kommt es zu einem Wechsel von der reversiblen Gingivitis hin zur Parodontitis mit einem irreversiblen Abbau des Zahnhalteapparates (Schätzle et al., 2003). Mehrere Cluster verschiedener parodontalpathogener Keime werden nun identifiziert (Socransky et al., 1998). Korreliert mit hoher Sondierungstiefe und positiver Sondierungsblutung sind der „red complex“ und der „orange complex“, wobei der „red complex“ zusätzlich mit Parodontitisprogression assoziiert scheint. Andere Komplexe (green, yellow, purple) sind mit parodontaler Gesundheit, Gingivitis oder Inaktivität bei bestehender

Parodontitis verbunden. Die unterschiedlichen Serotypen des gram-negativen fakultativen Anaerobiers *Actinobacillus actinomycetem comitans* (A.a.) können aufgrund ihrer unterschiedlichen Virulenz keinem Cluster zugeteilt werden. Während der Serotyp a mehrheitlich aus Stellen mit Gingivitis isoliert wird (Darveau, Tanner & Page, 1997), sind andere Serotypen mit unterschiedlichen Parodontitiden assoziiert, wobei leukotoxische Serotypen Leitkeime der lokalisierten Aggressiven Parodontitis zu sein scheinen (Haraszthy et al., 2000; Zambon et al., 1996). Die Gruppe der „pathogen-related oral spirochetes“ (PROS) stellt eine weitere Spezies dar, die bei der Initiierung und Progression der Parodontitis eine Rolle spielt (Riviere et al., 1997). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die relevanten Keime, die mikrobielle Belastung pro Stelle und die korrespondierenden klinischen Befunde.

Gesundes Parodont	Gingivitis	Parodontitis	Parodontitis-Progression
<i>Actinomyces</i> sp <i>Streptococcus</i> sp	„yellow complex“: <i>Streptococcus</i> sp „green complex“: <i>Eikenella corrodens</i> <i>Campylobacter</i> sp. <i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i> a <i>Actinomyces</i> sp. <i>Capnocytophaga</i> sp. <i>Fusobacterium nucleatum</i> „purple complex“: <i>Veillonella parvula</i> <i>Actinomyces odontolyticus</i>	„red complex“: <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Bacteroides forsythus</i> <i>Treponema denticola</i> „orange complex“: <i>Prevotella</i> sp. <i>Fusobacterium</i> sp. <i>Campylobacter</i> sp. <i>Eikenella nodatum</i> <i>Streptococcus constellatus</i> PROS <i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i>	„red complex“: <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Bacteroides forsythus</i> <i>Treponema denticola</i> <i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i> d (bei LAP) PROS
10 ² -10 ³ Isolate pro Stelle	10 ⁴ -10 ⁶ Isolate	10 ⁵ -10 ⁸ Isolate pro Stelle	

Tabelle 2 Mikrobiologie des Parodonts (nach Darveau, Tanner & Page, 1997; Riviere, et al., 1997; Socransky, et al., 1998)

Die Plaque setzt große Mengen von Metaboliten frei, die durch das Saume epithel in das parodontale Bindegewebe diffundieren und eine gingivale Entzündung provozieren. Zu diesen Substanzen gehören Fettsäuren wie die Butter- und Propionsäure, Peptide wie das N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin (FMLP) und besonders die Lipopolysaccharide (LPS, Endotoxin) gram-negativer Bakterien (Wilson, Reddi & Henderson, 1996). Zellen des Saume epithels reagieren auf diese Stimuli mit der Freisetzung proinflammatorischer

Mediatoren wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-8 (IL-8), Prostaglandin E₂ (PGE₂), Tumornekrose-Faktor α (TNF α) und von Matrix-Metallo-Proteinasen (MMPs). Diese Substanzen bakteriellen oder epithelialen Ursprungs diffundieren in das parodontale Bindegewebe (Abe, Hara & Aono, 1991) und führen dort zur Verstärkung der Entzündungsreaktion, indem ortständige Makrophagen, Fibroblasten und perivaskuläre Mastzellen zur weiteren Freisetzung proinflammatorischer Substanzen wie IL-1, Prostaglandinen, MMPs und Histamin stimuliert werden. Dadurch wird ein chemotaktisch wirksamer Gradient für die Heranführung von Leukozyten etabliert, die aus den parodontalen Blutgefäßen in das Entzündungsgebiet austreten (Kornman, Page & Tonetti, 1997). Die dafür notwendige Aktivierung der Endothelzellen und somit die Expression der für die Extravasation der Leukozyten (hauptsächlich polymorphkernige neutrophile Granulozyten, PMN) erforderlichen Adhäsionsmoleküle kann entweder direkt durch die LPS oder indirekt über stimulierte Monozyten erfolgen (Darveau, Tanner & Page, 1997). Dem für sie spezifischen Gradienten von Chemokinen wie IL-8 folgend (Bickel, 1993) migrieren die PMN schließlich durch das Saumepithel hindurch und bilden eine Barriere zwischen der apikalen Plaque und dem parodontalen Gewebe (Theilade & Attström, 1985), während das Gewebeinfiltrat hauptsächlich aus mononukleären T- und B-Zellen besteht (Ishikawa et al., 1997). B-Zellen differenzieren zu Antikörper produzierenden Plasmazellen und bilden gegen Bakterien der Plaque gerichtete Immunglobuline (hauptsächlich IgG) (Ebersole et al., 1993), wobei die in der Sulkusflüssigkeit nachweisbaren Antikörper sowohl aus lokaler Produktion als auch aus dem Serum stammen. Die Antikörper opsonieren die Bakterien, führen nach Opsonierung zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Erleichterung der Phagozytose und inaktivieren bakterielle Virulenzfaktoren wie LPS, Leukotoxin, äußere Membranproteine oder Fimbrien (Ebersole, 2003). Untersuchungen des Gewebeinfiltrats zeigten CD4- und CD8-positive T-Zellen, wobei die CD4/CD8-Ratio gegenüber der parodontalen Gesundheit erhöht ist (Meikle et al., 1994). Bei den CD4-positiven Zellen überwiegt der Th1-Subtyp mit dem proinflammatorischen Zytokinmuster Interferon- γ , IL-2, TNF- β (Gemmell, Marshall & Seymour, 1997), wobei durch die Aktivierung von Makrophagen die Zytokine IL-1 und TNF- α hochreguliert werden und schließlich durch Stimulation der Osteoklasten der direkte Knochenabbau eingeleitet werden kann (Taubman & Kawai, 2001). Die Degradation der extrazellulären Matrix erfolgt hauptsächlich durch verschiedene MMPs unterschiedlichen Ursprungs (Birkedal-Hansen, 1993). MMP-8 und MMP-9 stammen aus den sekundären bzw. tertiären Granula der PMN (Uitto, Overall & McCulloch, 2003) und sind für einen großen Teil der Degradation verschiedener Kollagene der extrazellulären Matrix in Gingivitis und

Parodontitis verantwortlich (Lee et al., 1995). Auch Keratinozyten, Fibroblasten, Endothelzellen und Makrophagen können verschiedene MMPs freisetzen, wobei die Stimulation sowohl durch Metabolite der Plaque als auch durch Zytokine und Wachstumsfaktoren wie IL-1, TNF- α und TGF- α erfolgt (Birkedal-Hansen, 1993). Eine schematische Übersicht der Pathogenese der Parodontitis zeigt Abbildung 1.

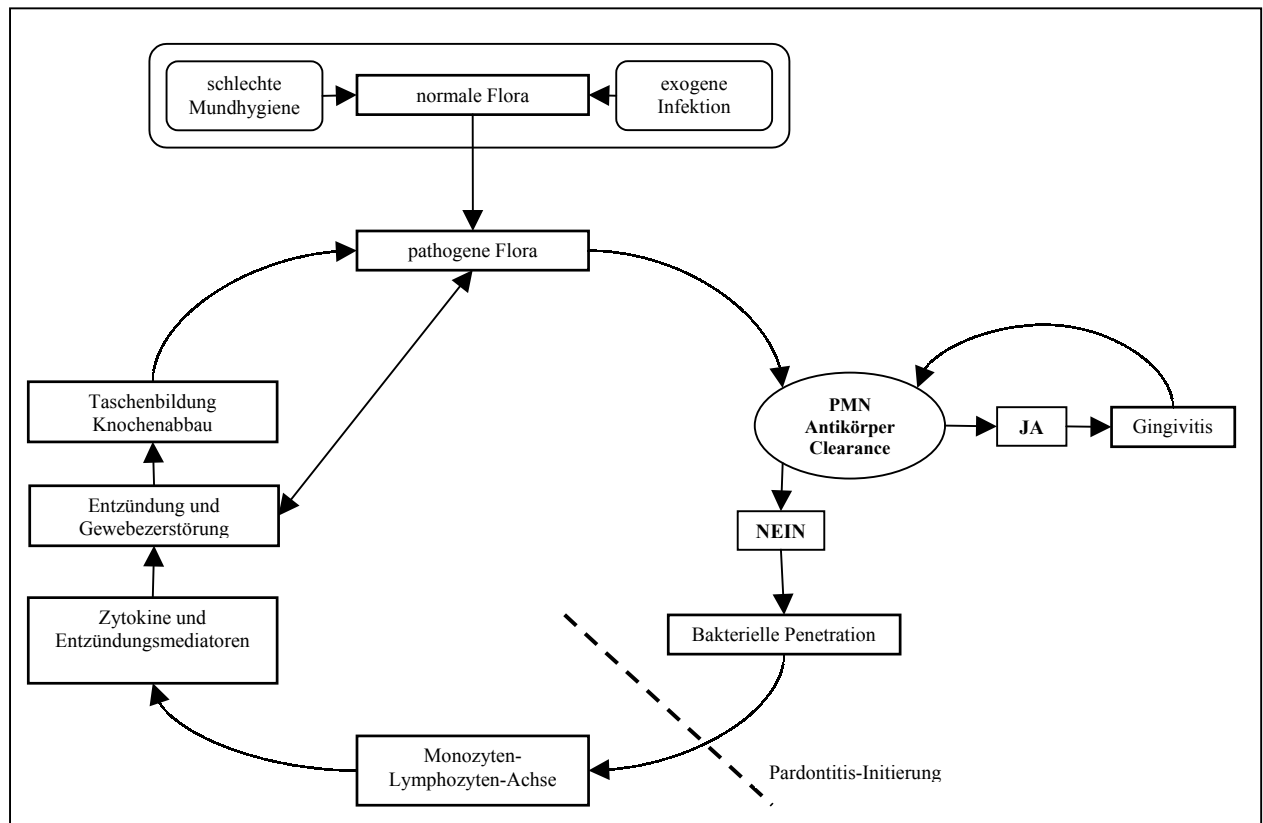


Abb. 1 Pathogenese der Parodontitis („critical pathway“, modifiziert nach Salvi et al., 1997)

2.2 generalisierte Aggressive Parodontitis

Die generalisierte Aggressive Parodontitis (gAP) ist im Gegensatz zur Chronischen Parodontitis durch schubweise und besonders schnell ablaufenden Abbau des Zahnhalteapparates gekennzeichnet und kann unbehandelt zu schnellem und frühzeitigem Verlust der Zähne führen (AAP, 2000). Je nach Ethnie tritt die gAP mit einer Prävalenz von 0.2-3.6 % in der Bevölkerung auf (Papapanou & Lindhe, 1997).

Bei der gAP wechseln sich Phasen der Stagnation mit Episoden rasch fortschreitenden Gewebeabbaus ab, in denen die Patienten klinisch durch erhöhte Blutungsneigung, progressive Zahnlockerung, massive Eiterbildung bis hin zum Parodontalabszess und

teilweise starken Foetor ex ore auffallen. Während dieser Schübe können auch systemische Begleitsymptome wie Krankheitsgefühl, depressive Verstimmung, Appetit- und Gewichtsverlust auftreten. Innerhalb weniger Wochen bis Monate findet ein massiver Attachmentverlust statt, der sich in einem typischen Muster generalisierten horizontalen Knochenabbaus mit tiefen vertikalen Einbrüchen äußert (Abbildungen 2,3) (Page et al., 1983).

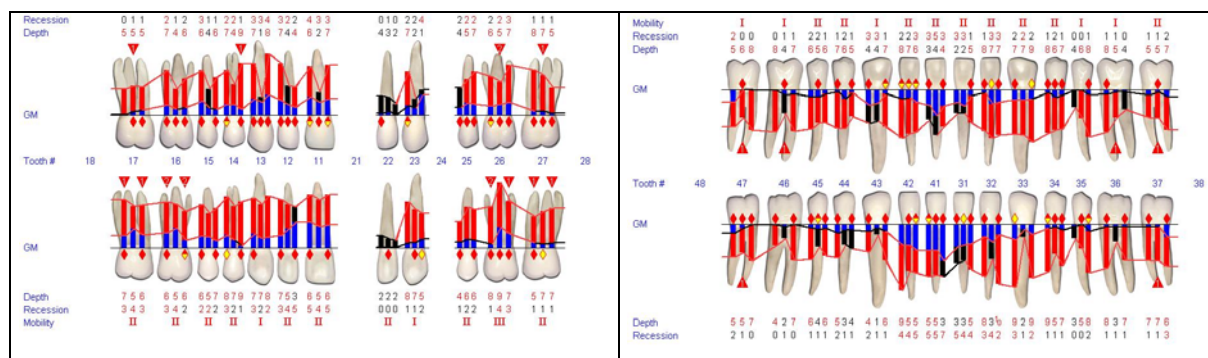


Abb. 2 Baseline-Parodontalstatus eines 35-jährigen Studienpatienten

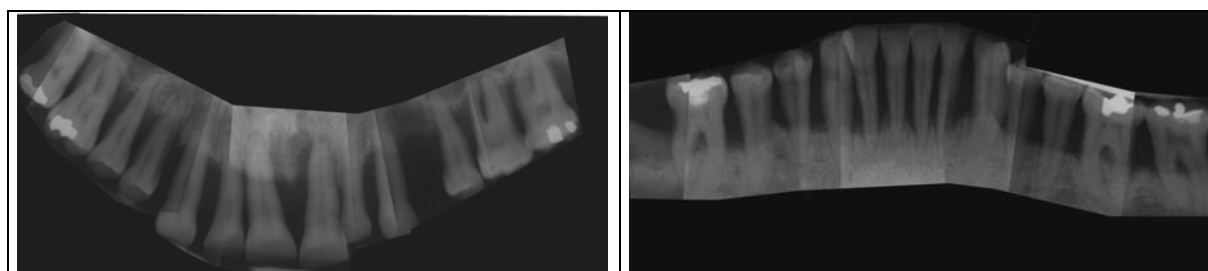


Abb. 3 Röntgenstatus zu Abb. 2

Dass innerhalb der Parodontitis von einander abzugrenzende Krankheitsbilder existieren, ist lange bekannt. Bereits im 19. Jhdt. wurden verschiedene klinische Ausprägungen der Parodontitis beschrieben (Fox, 1823; Hunter, 1835). Erste Versuche einer systematischen Nomenklatur erfolgten durch Gottlieb mit der Einteilung in Schmutz-Pyorrhoe, Parodontal-Pyorrhoe und Alveolaratrophie/Periodontosis (Gottlieb, 1920; Gottlieb, 1923; Gottlieb, 1925). Der Begriff Periodontosis wurde später auf die lokalisierte Form der Erkrankung bei jungen Erwachsenen begrenzt (Orban & Weinmann, 1942) und über Juvenile Parodontitis (Manson & Lehner, 1974) und Lokalisierte Juvenile Parodontitis (LJP, (Page & Schroeder, 1982) endlich als lokalisierte Aggressive Parodontitis (IAP) in die heute gültige Nomenklatur eingeführt (AAP, 1999). Die heute als gAP bezeichnete Krankheitsform wurde von Page als „Rapidly Progressive Periodontitis“ beschrieben und als eigenes Krankheitsbild definiert (Page et al., 1983). Mehrere Male wurde versucht, dem heterogenen Erscheinungsbild der Erkrankung durch Änderungen der Nomenklatur gerecht zu werden (Armitage, 1999). Mit

dem Begriff „Early-Onset Periodontitis“ (EOP) wurde das Alter des Patienten bei Beginn der Krankheit als wesentliches diagnostisches Kriterium eingeführt (AAP, 1989). Anhand klinischer Ausprägung wie Plaquemenge im Verhältnis zum Zerstörungsgrad und verschiedener immunologischer Parameter wurde die generalisierte EOP (G-EOP) in Typ A und Typ B unterschieden (Suzuki, 1988). Da allerdings das Alter bei Beginn der Erkrankung und die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression in den wenigsten Fällen beurteilbar sind (Armitage, 1999), wurden die Begriffe „EOP“ und „RPP“ wieder verlassen und im Zuge der Neuordnung der Nomenklatur die Diagnose „gAP“ eingeführt (AAP, 1999).

Trotz großer Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild entspricht der pathogenetische Mechanismus der Entstehung und Progression der unterschiedlichen Parodontitiden allgemein der oben beschriebenen Ätiologie der Parodontitis (Page, 1999; Page et al., 1997). In einer Reihe von Untersuchungen konnten jedoch Faktoren gefunden werden, die gAP-Patienten von CP-Patienten unterscheiden und zum klinisch unterschiedlichen Krankheitsbild beitragen können (Abbildung 4).

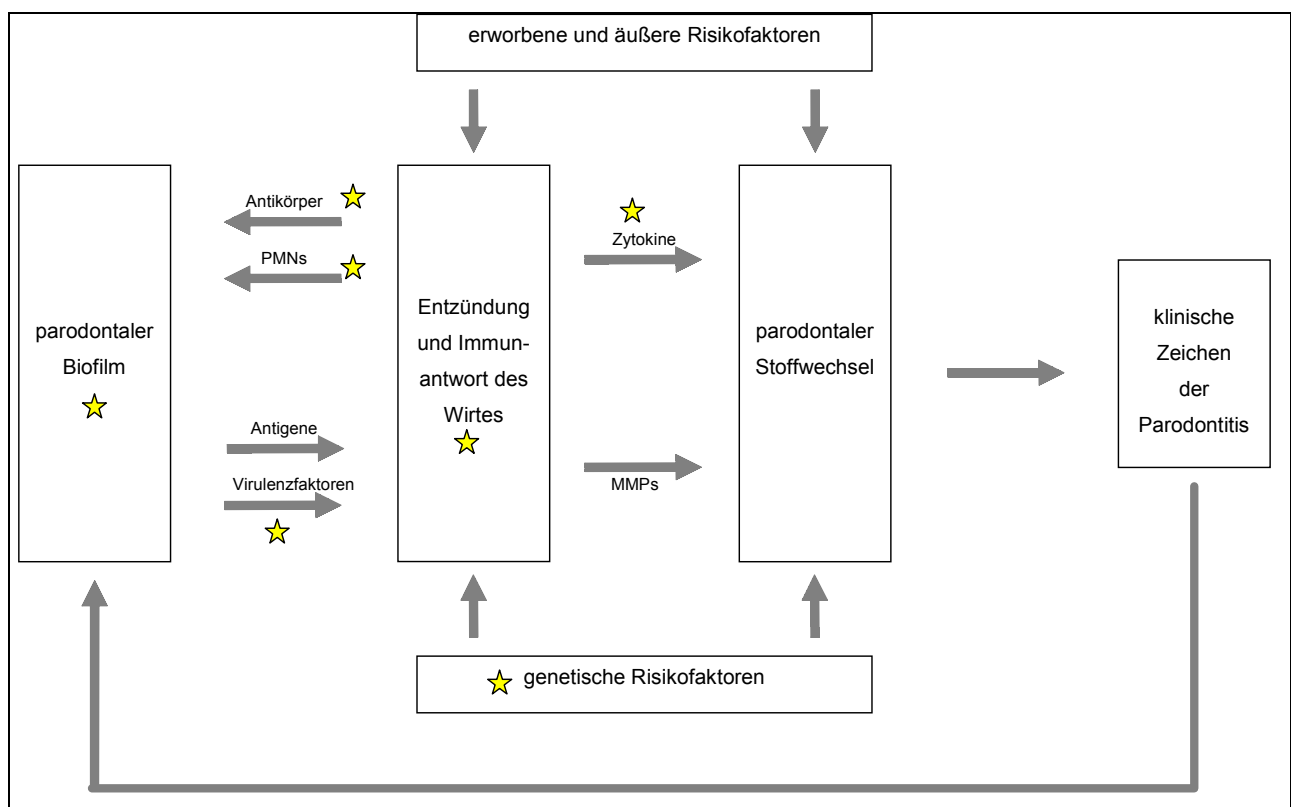


Abb. 4 Risikofaktoren der gAP in der Ätiologie der Parodontitis
(modifiziert nach Page & Kornman, 1997, ★: beschriebene gAP-Risikofaktoren)

Manche Studien suggerieren eine im Vergleich zur Chronischen Parodontitis eigene bakterielle Ätiologie der Aggressiven Parodontitis, wobei die meiste Evidenz für eine Schlüsselrolle des *A.a.* in der Pathogenese der IAP besteht (Haraszthy, et al., 2000; Slots, Reynolds & Genco, 1980). Die gAP wurde häufig mit erhöhten Keimzahlen von *P. gingivalis*, *B. forsythus* und ebenfalls dem Nachweis einer *A.a.*-Infektion assoziiert (Astemborski et al., 1989; Tew et al., 1985; van Steenberghe et al., 1993; van Winkelhoff et al., 1989). Zusätzlich weisen gAP-Patienten sowohl lokal als auch systemisch eine im Vergleich zur CP stärkere humorale Immunantwort gegen *P. gingivalis* und/oder *A.a.* auf (Astemborski et al., 1989; Ebersole et al., 1986; Tolo & Schenck, 1985; van Steenberghe et al., 1993; Vincent et al., 1985). Diese spezifischen Befunde konnten jedoch nicht in allen Studien belegt werden. So wurde *A.a.* bei keinem der untersuchten AP-Patienten nachgewiesen (Han et al., 1991; Okuda et al., 1984; Vandesteen et al., 1984). Die in oben erwähnten Studien (Haraszthy et al., 2000; Slots, Reynolds & Genco, 1980) berichtete Prävalenz des *A.a.* von 90% konnte in anderen Untersuchungen bei IAP nicht bestätigt werden (Gunsolley et al., 1990; Kim et al., 1992; Lopez et al., 1995). Darüber hinaus wurden bei AP-Patienten erhöhte Keimzahlen und Proportionen anderer parodontaler Pathogene gefunden, während *A.a.* mit keiner Form der Aggressiven Parodontitis assoziiert war (Moore et al., 1985). In anderen Studien wurde *A.a.* ebenso wie andere Parodontalpathogene in der supragingivalen Plaque von Patienten ohne klinische Anzeichen der Parodontitis nachgewiesen (Ashley, Gallagher & Wilson, 1988; Gmür & Guggenheim, 1994; McNabb et al., 1992). Diese uneinheitlichen Studienergebnisse sind wohl in der großen Variabilität der Virulenz von Bakterien (Tonetti & Mombelli, 1999), und deren unterschiedlicher Verteilung innerhalb verschiedener Ethnien begründet (Gmür & Baehni, 1997; Holtta et al., 1994). Mit zunehmendem Alter verändert sich auch die Rolle verschiedener parodontaler Mikroorganismen. Die Prävalenz von *A.a.* und sein Anteil an der Gesamtflora scheint mit zunehmendem Alter abzunehmen (Rodenburg et al., 1990; Savitt & Kent, 1991), so dass die hohe Nachweisrate bei jungen AP-Patienten auch altersabhängig sein könnte (Tonetti & Mombelli, 1999). Da zudem die Zusammensetzung der parodontalen Mikroflora sowohl im gesunden als auch im erkrankten Parodont stark variiert (Paster et al., 2001), gibt es insgesamt nur wenig Evidenz für eine bakterielle Spezifität der gAP (Tonetti & Mombelli, 1999).

Vielmehr scheint bei gAP-Patienten aufgrund einer inadäquaten Immunantwort eine höhere Anfälligkeit gegenüber Parodontitis auslösenden Keimen zu bestehen, die in der verstärkten Ausprägung von immunologischen Risikofaktoren begründet ist (Novak & Novak, 1996; Tonetti & Mombelli, 1999). Defekte der PMN-Funktionen wurden für einen großen Teil der

gAP- und der IAP-Patienten beschrieben, wobei diese Defekte nicht mit Infektionskrankheiten außer Parodontitis assoziiert sind (Tonetti & Mombelli, 1999). Sowohl die Chemotaxis als auch die Phagozytose creviculärer (Eick et al., 2000; Sigusch et al., 2001b) wie auch peripherer (Astemborski, et al., 1989; Cianciola et al., 1977) PMN waren gegenüber gesunden Kontrollpersonen und CP-Patienten verringert. Diese Befunde konnten jedoch nicht für alle Populationen bestätigt werden, was auf eine große Variabilität hinsichtlich der Immunantwort auf parodontalpathogene Keime hinweist (Kinane et al., 1989a; Kinane et al., 1989b; Takahashi et al., 2001). Möglicherweise sind diese Funktionsstörungen nicht durch intrinsische Defekte der PMN bedingt, sondern durch proinflammatorische Zytokine des Serums induziert, als deren Ursprungszellen hyperreaktive Monozyten und Makrophagen gelten (Agarwal et al., 1996; Agarwal & Suzuki, 1991). Auch die bei der Aggressiven Parodontitis sowohl in der Sulkusflüssigkeit als auch im Gewebe erhöhten Konzentrationen von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandin E₂ und Interleukin 1 (Masada et al., 1990; Offenbacher, 1996; Offenbacher, Heasman & Collins, 1993) werden mit dem hyperreaktiven Phänotyp der Monozyten/Makrophagen in Verbindung gebracht (Offenbacher, 1996; Salvi et al., 1998). Eine weitere Beeinträchtigung der lokalen Immunabwehr und damit eine Erhöhung der Anfälligkeit für die Ausprägung einer gAP erfolgt möglicherweise durch Viren. Humane Cytomegalieviren (HCMV), Epstein-Barr-Viren (EBV) oder Herpes simplex-Viren (HSV) wurden im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen in Plaqueproben von mehr als 60% der untersuchten gAP-Patienten nachgewiesen (Yapar et al., 2003). Der Nachweis von HCMV oder HSV war prädiktiv für die Präsenz von *P. gingivalis*, wobei der kombinierte Nachweis der Viren mit *P. gingivalis* mit aktiver Parodontitis assoziiert war (Slots, Kamma & Sugar, 2003). Auch andere parodontalpathogene Keime konnten in Kombination mit Herpesviren nachgewiesen werden, so dass möglicherweise eine viral-bakterielle Ko-Infektion eine Rolle in der Pathogenese der gAP spielt (Kamma & Slots, 2003).

Da gAP und IAP gehäuft mit einer Prävalenz von bis zu 50% in betroffenen Familien auftreten (Beaty et al., 1987; Boughman, Astemborski & Suzuki, 1992), gilt eine genetische Prädisposition der Erkrankung als gesichert (Hart, 1996; Kinane & Hart, 2003). Als genetische Risikofaktoren werden bestimmte HLA-Allele (Katz et al., 1987; Klouda et al., 1986; Stein et al., 2003; Takashiba et al., 1999), Polymorphismen verschiedener Rezeptoren (Gwinn, Sharma & De Nardin, 1999; Hennig et al., 1999; Wilson & Kalmar, 1996) und noch bisher unbekannte genetische Einflüsse diskutiert (Hart, 1996; Kinane & Hart, 2003). Die als Risikofaktoren für die CP diskutierten Polymorphismen des IL-1-Genclusters und des Toll-

like-Rezeptors TLR 4 scheinen in der Pathogenese der Aggressiven Parodontitis keine Rolle zu spielen (Hodge, Riggio & Kinane, 2001; Kornman et al., 1997; Schröder et al., 2004).

Die familiäre Transmission der genetischen Risikofaktoren der IAP und gAP erfolgt wahrscheinlich autosomal dominant (Hart, 1996; Kinane & Hart, 2003; Marazita et al., 1994).

Die große Variabilität der Risikofaktoren zwischen den Patienten innerhalb derselben klinischen Diagnose deutet auf ein komplexes Zusammenspiel der genetischen, mikrobiologischen, immunologischen und anderen Risikofaktoren der gAP hin. Bisher noch unbekannte pathogenetische Aspekte und mangelnde Kenntnis der Interaktionen der bereits bekannten Risikofaktoren führen dazu, dass eine weitere Unterteilung der klinischen Diagnose anhand ätiologischer Kriterien trotz des heterogenen Erscheinungsbildes zurzeit noch nicht möglich ist (Takahashi et al., 2001; Tonetti & Mombelli, 1999).

2.3 systematische Parodontalbehandlung

Entsprechend der pathogenetischen Rolle der Mikroorganismen ist die Verringerung der Anzahl parodontalpathogener Keime das prinzipielle Ziel der Parodontalbehandlung (Socransky & Haffajee, 2002). Die Grundlage der systematischen Parodontalbehandlung ist die mechanische Entfernung supra- und subgingivaler Plaque im Rahmen der Initialtherapie (Petersilka, Ehmke & Flemmig, 2002). Der klinische Erfolg der Therapie wird von der Fähigkeit des Patienten zur optimalen Mundhygiene, der Qualität der instrumentellen Behandlung, der Zusammensetzung der parodontalen Mikroflora und der Immunantwort des Patienten bestimmt (Kieser, 1993; van der Velden & Schoo, 1997). Durch nicht-chirurgisches Vorgehen (Scaling/Root planing) verbessern sich die klinischen Parameter der Parodontitis innerhalb von drei bis sechs Monaten nach der Therapie und können sich über diesen Zeitraum hinaus stabilisieren (Badersten, Nilveus & Egelberg, 1984). In mehreren retrospektiven Studien wurden die klinischen Ergebnisse sowohl von Scaling/Root planing wie auch verschiedener chirurgischer Therapieverfahren in der Behandlung der Chronischen Parodontitis untersucht. Chirurgische Techniken erzeugten kurzfristig eine größere Sondierungstiefenreduktion als das Scaling/Root planing, wobei jedoch der Unterschied bei flachen (PPD 1-3mm) und moderaten Stellen (PPD 4-6mm) nach mehreren Jahren Nachsorge im Gegensatz zur größeren Rezession nach Chirurgie nicht mehr statistisch signifikant war (Kaldahl et al., 1996a). Nicht-chirurgisch behandelte Stellen mit einer Baseline-Sondierungstiefe von $PPD \geq 7\text{mm}$ zeigten allerdings eine geringere

Sondierungstiefenreduktion und weniger Attachmentgewinn (Knowles et al., 1979) sowie eine höhere Inzidenz von erneutem Attachmentverlust als chirurgisch behandelte Stellen (Kaldahl et al., 1996b). Chirurgische Verfahren gelten somit als Ergänzung des nicht-chirurgischen Vorgehens an Stellen mit besonderer Indikation (Wachtel, 1993), wobei regenerative Techniken das klinische Ergebnis der chirurgischen Behandlungsmethoden weiter verbessern können (Needleman et al., 2002).

Die Einbindung des Patienten in ein Nachsorgeprogramm mit regelmäßiger Mundhygienemotivation und -instruktion und der Entfernung von supra- und subgingivalen Belägen mittels Scaling/Root planing verhindert ein erneutes Anwachsen der pathogenen subgingivalen Mikroflora über den Krankheit auslösenden Schwellenwert (Kieser, 1993), während bereits nach vier bis acht Wochen ohne adäquate Plaquekontrolle erneut eine pathogene subgingivale Flora mit großen Anteilen von beweglichen Keimen und Spirochäten nachweisbar ist (Magnusson et al., 1984; Mousques, Listgarten & Phillips, 1980). Klinisch äußert sich die subgingivale Rekolonisation bei unzureichender Plaquekontrolle im Parodontitis-Rezidiv, wobei die klinischen Parameter bereits zwei Monate nach der Behandlung wieder auf präoperative Werte ansteigen können (Sbordone et al., 1990). Die durch die Behandlung erzielte Verbesserung der klinischen Parameter ist ohne Nachsorge somit nur als kurzfristiger Effekt anzusehen (van der Velden & Schoo, 1997).

Prospektive Studien demonstrierten die ausschlaggebende Bedeutung des Nachsorgeprogramms für den klinischen Langzeiterfolg. Bis zu 15 Jahre nach einer erfolgreichen Initialbehandlung war bei konsequenter Nachsorge bei der Mehrheit der Patienten kein weiterer Attachmentverlust nachzuweisen (Axelsson & Lindhe, 1981a; Axelsson & Lindhe, 1981b; Axelsson, Lindhe & Nystrom, 1991).

Als Möglichkeit der weiteren Verbesserung der nicht chirurgischen Therapie wird das Konzept der „one stage full-mouth disinfection“ (FMD) bzw. des „one stage full-mouth scaling/root planing“ (FM-SRP) diskutiert. Hierbei soll durch die Durchführung des SRPs aller Quadranten innerhalb von 24h (FM-SRP), eventuell mit zusätzlicher forcierter Desinfektion aller oralen Flächen mit Chlorhexidin (FMD), eine Reinfektion bereits behandelter Stellen durch Translokation von Keimen aus noch unbehandelten Quadranten und von den oralen Schleimhäuten vermieden werden. Studien der Arbeitsgruppe um Quirynen zeigten für die FMD und das FM-SRP bessere klinische und mikrobiologische Ergebnisse als das traditionelle quadrantenweise erfolgende Vorgehen (De Soete et al., 2001; Mongardini et al., 1999; Quirynen et al., 1999). Essentielle Kritik am Studienprotokoll (Greenstein, 2002) und Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, die die Unterschiede in den klinischen und

mikrobiologischen Ergebnisse nicht bestätigen konnten (Apatzidou & Kinane, 2004; Apatzidou, Riggio & Kinane, 2004), lassen jedoch zur Zeit noch keine abschließende Bewertung dieses Therapiekonzeptes zu.

Die wiederholte Instrumentierung in der Parodontalbehandlung über lange Zeiträume hinweg führt zur Schädigung der oralen Hart- und Weichgewebe. Abrasionen und gingivale Rezessionen als Folge von Parodontal- und Prophylaxebehandlungen sind häufig (Lussi & Schaffner, 2000; Lussi et al., 1993). Freiliegende Wurzeloberflächen verursachen hypersensible Zahnhälse und stellen einen Risikofaktor für Wurzelkaries dar (Reiker et al., 1999). Die Traumatisierung der Gewebe kumuliert, da die mechanische Wurzeloberflächenbearbeitung mangels definierter Endpunkte der Parodontalbehandlung bei ausbleibendem klinischen Erfolg oft einfach wiederholt wird (Hujoel & DeRouen, 1995; Mombelli & van Winkelhoff, 1997). Die subgingivale Keimzahl kann durch mechanisches Debridement um bis zu 99% gesenkt werden (Petersilka, Ehmke & Flemmig, 2002), trotzdem wird die Menge der parodontalpathogenen Bakterien nicht immer ausreichend für guten klinischen Erfolg reduziert. Als Ursachen gelten mit der Kürette nur schwer zugängliche Furkationsbereiche (Fleischer et al., 1989), Konkavitäten und Unregelmäßigkeiten auf der Wurzeloberfläche (Rateitschak-Plüss et al., 1992), die Penetration von Bakterien in Dentintubuli (Adriaens, De Boever & Loesche, 1988; Adriaens et al., 1988) sowie die Invasion von Keimen in die parodontalen Weichgewebe (Christersson et al., 1987a; Christersson et al., 1987b). Eine somit vom Wirt nicht tolerierbare Menge verbliebener Parodontalpathogene gilt als Ursache unzureichender klinischer Ergebnisse und Rezidive (Mombelli & van Winkelhoff, 1997). Bei manchen Patienten erfolgt trotz intensiver Parodontalbehandlung und guter Mundhygiene die Progression der Parodontitis kontinuierlich bis hin zum Zahnverlust (Hirschfeld & Wasserman, 1978; McFall, 1982).

Bei diesen Patienten werden oft systemisch oder lokal applizierte antimikrobielle Wirkstoffe als Zusatz zur mechanischen Therapie verwendet, um das klinische Behandlungsergebnis zu verbessern (Mombelli & van Winkelhoff, 1997; Trombelli & Tatakis, 2003). Durch eine antimikrobielle Zusatzmedikation kann möglicherweise auch die Patientenmorbidity durch den geringeren Bedarf an parodontalchirurgischen Eingriffen und eine niedrigere Inzidenz von Abrasionen und gingivalen Rezessionen verringert werden (Loesche et al., 1992; Slots & Jorgensen, 2002).

2.3.1 systemische antibiotische Zusatzmedikation

Die Effektivität eines systemisch verabreichten Antibiotikums in der Parodontalbehandlung ist von der Pharmakokinetik des Antibiotikums und von der lokalen Mikroflora, dem subgingivalen Biofilm, abhängig (Pallasch, 1996). Die Abgabe des Wirkstoffes an den Wirkort erfolgt über die Sulkusflüssigkeit. Für eine antibakterielle Wirkung muss im Parodont eine Wirkstoffkonzentration oberhalb der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC 90) der pathogenen Bakterien erreicht werden. Tabelle 3 zeigt die Konzentrationen verschiedener Antibiotika im Serum und in der Sulkusflüssigkeit und die in vitro gemessenen MIC 90-Werte von *A.a.* und *P.g.* in planktonischer Kultur.

Antibiotikum	Einzeldosis (mg)	c Serum (µg/ml)	c SF (µg/ml)	MIC 90 (µg/ml)	
				<i>A.a.</i>	<i>P.g.</i>
Amoxizillin	500	8	3-4	1-2	<1
Metronidazol	500	6-12	8-10	32-256	2
Doxyzyklin	200	2-3	2-8	1-3	0.047-0.25
Tetracyklin	500	3-4	5-12	0.5-8	-

Tabelle 3 Pharmakokinetik verschiedener Antibiotika

(Daten aus: Eick, Seltsmann & Pfister, 2004; Hoffler, Niederau & Pulverer, 1980; Pajukanta et al., 1993a; Pajukanta et al., 1993b; Slots & Rams, 1990; van Winkelhoff, Rams & Slots, 1996; Walker, Gordon & Socransky, 1983)

Die Exopolysaccharide des Biofilms stellen ein Diffusionshindernis dar, verhindern die Penetration der Antibiotika in den Biofilm und somit die antibakterielle Wirkung (Anwar, Dasgupta & Costerton, 1990; Anwar, Strap & Costerton, 1992). In vitro konnte gezeigt werden, dass die minimale inhibitorische Konzentration (MIC 90) in einem Biofilm organisierter parodontalpathogener Keime 50- bis 100-fach höher ist als in planktonischem Stadium (Eick, Seltsmann & Pfister, 2004). In einer komplexen Mikroflora können nicht pathogene Begleitkeime die Zielorganismen durch Inaktivierung oder Metabolisierung der Antibiotika schützen (Mombelli & van Winkelhoff, 1997), was für die Inaktivierung von Metronidazol durch *Enterococcus faecalis* zugunsten von *Bacteroides fragilis* und für *Fusobacterium nucleatum* beschrieben wurde (Lacroix & Mayrand, 1989; Nagy & Foldes, 1991). Bei Biofilm-assoziierten Erkrankungen wie adhärierenden Bakterien auf Herzklappenersatz, intravaskulären Kathetern oder anderen inkorporierten Materialien persistieren die Erreger trotz systemischer Antibiotikagabe und machen die mechanische Entfernung des Biofilms oder sogar des Fremdmaterials erforderlich (Costerton et al., 1993).

Auch in der Parodontologie muss die mechanische Beseitigung des subgingivalen Biofilms der Verabreichung von antimikrobiellen Zusatzmedikationen vorausgehen, da der klinische und mikrobiologische Effekt sonst unzureichend ist (Mombelli & van Winkelhoff, 1997; Slots & Rams, 1990; Slots & Ting, 2002; Socransky & Haffajee, 2002; van Winkelhoff, Rams & Slots, 1996; Walker, 1999; Walker & Karpinia, 2002). Die Anwendung von Antibiotika ohne vorherige instrumentelle Therapie kann zu vermehrtem Auftreten von Parodontalabszessen führen (Helovuo & Paunio, 1989; Topoll, Lange & Müller, 1990). Zusätzlich ist adäquate Plaquekontrolle durch den Patienten die Voraussetzung für zufrieden stellende klinische und mikrobiologische Ergebnisse der systemischen antimikrobiellen Zusatzmedikation (Kornman et al., 1994).

Zahlreiche Antibiotika wurden hinsichtlich ihrer Eignung für die Parodontalbehandlung untersucht. Gängige Präparate sind Tetrazykline, Metronidazol und die Kombination Amoxizillin/Metronidazol.

Tetrazyklin und seine Derivate Doxyzyklin und Minozyklin sind Breitspektrumantibiotika und wirken durch die Inhibierung der ribosomalen Proteinsynthese gegen gram-positive wie auch gegen gram-negative Erreger. Während der Translation der mRNA werden durch die Bindung der Tetrazykline an die 30s-Untereinheit des bakteriellen 70s-Ribosoms die Translokation und die Transpeptidierung der wachsenden Peptidkette verhindert und somit der bakterielle Stoffwechsel unterbrochen, woraus die bakterio statische Wirkung der Tetrazykline resultiert (Walker, 1996). Klinische Studien zeigten bei Patienten mit „refraktärer“ Chronischer Parodontitis signifikant bessere klinische und mikrobiologische Ergebnisse für die Kombinationsbehandlung Tetrazyklin / Scaling/Root planing als für Scaling/Root planing alleine, wobei der Beobachtungszeitraum bis zu sieben Monate betrug (Kulkarni et al., 1991; McCulloch et al., 1990; Rams & Keyes, 1983). Eine Langzeitstudie zeigte, dass der Attachmentgewinn im ersten Jahr nach der Behandlung mit Tetrazyklin in der Testgruppe dreimal höher war als in der Kontrollgruppe. Bei Nachuntersuchungen nach drei, fünf und dreizehn Jahren konnte allerdings kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden (Ramberg et al., 2001). Da zudem bereits nach sieben Monaten kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Test- und Kontrollgruppen hinsichtlich der subgingivalen Mikroflora bestand (Kulkarni et al., 1991; McCulloch et al., 1990), erscheint der klinische Nutzen der Tetrazyklinmedikation in der Behandlung der Chronischen Parodontitis nur gering.

Deutlicher ist der Effekt in der Behandlung der lokalisierten und der generalisierten Aggressiven Parodontitis (van Winkelhoff, Rams & Slots, 1996). Die Verabreichung von 1g

Tetrazyklin/Tag führte zu deutlich höherem Gewinn von klinischem Attachment und besserer knöcherner Auffüllung parodontaler Defekte als mechanische Therapie alleine (Novak, Polson & Adair, 1988; Novak, Stamatelakys & Adair, 1991; Page et al., 1983; Slots & Rosling, 1983). Als Ursache gilt die Eradikation oder deutliche Unterdrückung von *A.a.* (Christersson & Zambon, 1993; Slots & Rosling, 1983). Allerdings sind bis zu 45% der untersuchten *A.a.*-Stämme in vitro gegen Tetrazykline resistent (Roe et al., 1995). Da darüber hinaus bei einem Teil der Patienten keine Langzeitstabilität hinsichtlich erneuten Attachmentverlustes bestand (Mandell & Socransky, 1988; Slots & Rosling, 1983), liegt der Effekt der Tetrazyklingabe wohl in einer Kombination der bakteriostatischen Wirkung und der Hemmung der an der Gewebeerstörung beteiligten Kollagenase begründet (Golub et al., 1991). In der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis verbesserten sich alle klinischen Parameter auch durch die Zusatzmedikation mit Doxycyclin, die Anwendung der Antibiotikakombination Amoxizillin/Metronidazol zeigte jedoch signifikant mehr Attachmentgewinn und Sondierungstiefenreduktion sowie bessere mikrobiologische Werte an den Stellen mit einer Baseline-Sondierungstiefe von PPD ≥ 7 mm (Christan & Bernimoulin, 2002). In einem Vergleich von drei verschiedenen Antibiotika als Zusatzmedikation in der Behandlung der gAP waren sowohl Clindamycin als auch Metronidazol hinsichtlich der klinischen und mikrobiologischen Wirksamkeit effektiver als Doxycyclin (Sigusch et al., 2001a). Tetrazykline sind somit nicht als die Antibiotika der ersten Wahl in der antimikrobiellen Zusatzbehandlung der Parodontitis anzusehen (Mombelli & van Winkelhoff, 1997).

Nitroimidazole wie Metronidazol und Ornidazol wirken gegen anaerobe Bakterien. Sie sind selbst nicht antibakteriell wirksam, erst durch die enzymatische Reduktion durch Nitro-Reduktasen werden zytotoxische Metabolite gebildet. Diese reagieren mit der bakteriellen DNA und führen zum Absterben der Zelle (Walker, 1996).

In mehreren Studien wurde die systemische Gabe von Metronidazol in Kombination mit Scaling/Root planing bei Patienten mit Chronischer Parodontitis untersucht. Patienten mit weit fortgeschrittener Parodontitis profitierten mehr als Patienten mit einem moderaten klinischen Befund (Soder et al., 1990). In einer kontrollierten Langzeitstudie konnte der positive Effekt sechs Monate nach der systemischen Gabe von Metronidazol bestätigt werden, nach drei Jahren Beobachtungszeit war jedoch kein Unterschied mehr zwischen Test- und Kontrollgruppe nachweisbar (Joyston-Bechal, Smales & Duckworth, 1986). Für die Testgruppe einer weiteren Studie ergab sich nach der Zusatztherapie mit Metronidazol ein geringerer Bedarf an parodontalchirurgischen Eingriffen. Neben den verbesserten klinischen

Parametern war eine signifikant niedrigere Anzahl von Spirochäten nachzuweisen (Loesche, et al., 1992; Loesche et al., 1991). Die Verabreichung von Metronidazol bei parodontalchirurgischen Eingriffen hingegen brachte keinen zusätzlichen klinischen Vorteil (Mahmood & Dolby, 1987).

Eine Meta-Analyse zeigte für die Stellen mit einer initialen Sondierungstiefe von $PPD \geq 5$ mm bessere klinische Ergebnisse mit systemischer Zusatzmedikation mit Metronidazol als bei Scaling/Root planing allein, der Effekt war jedoch nur vorübergehend und drei Monate später nicht mehr signifikant. Die Parodontitis-Progression an Stellen mit einer Sondierungstiefe von $PPD \leq 4$ mm konnte nicht signifikant beeinflusst werden (Elter et al., 1997). In den meisten Fällen erscheint somit die systemische Anwendung von Metronidazol in der Behandlung der Chronischen Parodontitis als nicht notwendig. Ausnahmen können schwere Fälle Chronischer Parodontitis darstellen, wenn parodontalchirurgische Eingriffe nicht indiziert sind (Addy & Martin, 2003).

Obwohl *A.a.* in vitro nur eine geringe Empfindlichkeit gegenüber Metronidazol zeigt (Tabelle 3), konnte der Keim in einer Untersuchung an IAP-Patienten für bis zu 18 Monate unter der Nachweisgrenze gehalten werden, während der Nachweis von *A.a.* bei 44% der Fälle nach systemischer Tetrazyklingabe und zu 67% nach mechanischer Therapie alleine gelang (Saxen & Asikainen, 1993). Möglicherweise ist der Hydroxy-Metabolit des Metronidazols für die größere Effektivität in vivo verantwortlich (Jousimies-Somer et al., 1988; Pavicic, van Winkelhoff & de Graaff, 1992).

Die Verwendung von Nitroimidazolen in der Behandlung der gAP wurde bisher lediglich in zwei kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die systemische Zusatzmedikation mit Ornidazol bewirkte eine deutliche Verbesserung aller klinischen Parameter, die auch zwölf Monate nach der Baseline-Untersuchung stabil war. In den mikrobiologischen Parametern spiegelte sich der klinische Erfolg ebenfalls wider: Die Prävalenz von *A.a.* war eine Woche nach der Therapie und über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant reduziert. *B. forsythus*, *C. rectus* und *P. intermedia* waren eine Woche nach der Therapie nicht mehr nachweisbar. Im Zeitraum zwischen zwei und zwölf Monaten nach der Therapie ließen sich die Keime auf permanent niedrigem und stabilem Niveau wieder nachweisen, allerdings ohne die klinische Symptomatik eines Rezidivs (Kamma, Nakou & Mitsis, 2000).

In der einzigen bisher publizierten Studie zur Therapie der gAP, die Metronidazol mit anderen Antibiotika und einer nur instrumentell behandelten Kontrollgruppe verglich, bewirkten Metronidazol und Clindamycin deutliche signifikante Verbesserungen aller klinischen Parameter und deren anschließende Stabilität über 24 Monate. Beide Antibiotika waren

signifikant wirksamer als Doxzyklin oder Scaling/Root planing alleine - ein Befund, der sich auch in der Prävalenz von *A.a* widerspiegelte. Ein signifikanter Unterschied zwischen Metronidazol und Clindamycin wurde nicht angegeben. Möglicherweise können beide Wirkstoffe effektiv und mit klinischer Langzeitstabilität als Zusatzmedikament in der Behandlung der gAP angewendet werden (Sigusch et al., 2001a).

Als Kombinationstherapie wird Metronidazol zusammen mit Amoxizillin angewendet. Amoxizillin gehört als Penizillin-Derivat zu der Gruppe der β -Laktam-Antibiotika, die gegen ein breites Bakterienspektrum bakterizid wirken. β -Laktam-Antibiotika verhindern während des Wachstums die Kreuzvernetzung der Peptidoglykane der bakteriellen Zellwand, indem der reaktive β -Laktam-Ring an die beteiligten Enzyme kovalent bindet und sie dadurch inhibiert. Aufgrund der fehlenden Vernetzung nimmt die mechanische Stabilität der Zellmembran ab und es kommt zur osmotischen Zerruptur (Walker, 1996).

Die Kombination Amoxizillin/Metronidazol wurde erfolgreich in der Behandlung fortgeschrittener Parodontitis angewendet (van Winkelhoff, Rams & Slots, 1996), wobei zunächst anstelle der üblichen klinischen Einteilung der Parodontitiden die mikrobiologische Diagnose einer „*A.a*.-assoziierten Parodontitis“ im Vordergrund der Untersuchungen stand (Pavicic et al., 1994a; van Winkelhoff et al., 1989; van Winkelhoff, Tijhof & de Graaff, 1992). In Fallserien bewirkten Scaling/Root planing und die Zusatzmedikation mit Amoxizillin/Metronidazol eine signifikante und auf lange Zeit stabile Verbesserung aller klinischen Parameter, was auf die gut vorhersagbare Eradikation von *A.a.* (bei 97% der Patienten) und *P.g.* (bei 82% der Patienten) zurückgeführt wurde (van Winkelhoff, Rams & Slots, 1996; van Winkelhoff, Tijhof & de Graaff, 1992). Amoxizillin/Metronidazol war auch bei nicht-oralen Infektionen mit Pathogenen oralen Ursprungs wirksam (van Winkelhoff et al., 1991; van Winkelhoff et al., 1993). Als Ursache der besonderen Effektivität der Antibiotikakombination gilt eine durch das Amoxizillin erhöhte Aufnahme von Metronidazol bei *A.a.* (Pavicic et al., 1994b). Synergieeffekte bestehen ebenso zwischen dem Hydroxy-Metaboliten von Metronidazol und Amoxizillin wie auch anderen β -Laktam-Antibiotika. Ciprofloxacin und Metronidazol wirken ebenfalls synergetisch gegen *A.a.*, weshalb bei bestehender β -Laktam-Allergie Ciprofloxacin das Amoxizillin ersetzen kann (Pavicic, van Winkelhoff & de Graaff, 1992).

In einer randomisierten und placebo-kontrollierten Doppelblindstudie war Scaling/Root planing mit Amoxizillin/Metronidazol in der Behandlung der fortgeschrittenen Chronischen Parodontitis klinisch deutlich effektiver als jeweils Scaling/Root planing oder Amoxizillin/Metronidazol allein. Der klinische Effekt blieb über zwei Jahre stabil. Bei der

Mehrheit der mit der Kombinationstherapie behandelten Stellen war *A.a.* in der Nachbeobachtungszeit nicht mehr nachweisbar, die Keimzahl anderer Parodontalpathogene (*P.g.*, *P.i.*) war deutlich reduziert. Histologisch spiegelten sich die verbesserten klinischen und mikrobiologischen Befunde der Testgruppe in einem deutlich verringerten entzündlichen Infiltrat wider (Berglundh et al., 1998). Die Wirksamkeit der Zusatzmedikation Amoxizillin/Metronidazol wurde in einer randomisierten klinischen Studie in einer ähnlichen Patientengruppe bestätigt, allerdings war der klinische Erfolg an den Nachweis von *A.a.* zur Baseline und die anschließende Elimination unter die Nachweisgrenze gekoppelt. Bei der Präsenz von *P.g.* trat in der Antibiotikagruppe häufiger ein erneuter Attachmentverlust auf, als in der Kontrollgruppe (Flemmig et al., 1998). Die Aussagekraft dieser Studie ist aufgrund der fehlenden Verblindung der Untersucher und der Patienten sowie der Durchführung der instrumentellen Therapie durch Zahnmedizinstudenten kritisch zu bewerten. Eine weitere randomisierte und placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit erfahrenen Behandlern zeigte ein entsprechend besseres klinisches Ergebnis sowie eine deutliche Reduktion der Prävalenz von *P.g.* in der mit Amoxizillin/Metronidazol behandelten Testgruppe (Winkel et al., 2001).

Ebenfalls an Patienten mit einer fortgeschrittenen Chronischen Parodontitis wurde der Effekt der Antibiotikakombination mit dem der Einzelpräparate und dem eines Placebos verglichen. Während alle drei Antibiotikagruppen bessere klinische Ergebnisse als die Kontrollgruppe zeigten, bewirkte die Kombination Amoxizillin/Metronidazol eine den Einzelpräparaten gegenüber signifikante zusätzliche Verbesserung (Rooney et al., 2002).

In lediglich zwei Studien wurde die Zusatzmedikation mit Amoxizillin/Metronidazol in der Behandlung der klinisch diagnostizierten gAP evaluiert.

In einer Fallserie wurde die Behandlung von gAP-Patienten mittels offener Kürettage und Amoxizillin/Metronidazol untersucht. Eine stellenspezifische Analyse ergab neben guter klinischer Wirksamkeit auch eine Stabilität des klinischen Attachmentgewinns an 95% der untersuchten Stellen über fünf Jahre (Buchmann et al., 2002c). In einer randomisierten und kontrollierten Doppelblindstudie resultierte die Verabreichung von Amoxizillin/Metronidazol in signifikant mehr Attachmentgewinn und Sondierungstiefenreduktion sowie verbesserten mikrobiologischen Werten an Stellen mit einer Baseline-Sondierungstiefe von $PPD \geq 7$ mm als die Anwendung von Doxzyklin (Christan & Bernimoulin, 2002).

Bisher liegen keine Studien vor, die eine Abhängigkeit des klinischen Erfolges einer systemischen Zusatzmedikation vom Ergebnis eines mikrobiologischen Testes feststellen (Addy & Martin, 2003). Ohne Berücksichtigung eines mikrobiologischen Befundes kann mit Amoxizillin/Metronidazol vorhersagbar ein signifikanter Attachmentgewinn in der nicht-

chirurgischen Behandlung einer fortgeschrittenen Parodontitis erzielt werden. Ist eine systemische antimikrobielle Zusatztherapie indiziert und möglich, stellt die Antibiotikakombination Amoxizillin/Metronidazol das Mittel der Wahl dar (Addy & Martin, 2003; Herrera et al., 2002).

Allerdings weist eine systemische Antibiotikatherapie auch Nachteile auf. Einen Überblick über häufige Risiken und Probleme der Anwendung von Antibiotika gibt Tabelle 4.

<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivität und Allergien • Toxische Nebenwirkungen • Wechselwirkungen • Förderung bakterieller Resistenzentwicklung • Superinfektion durch opportunistische Mikroorganismen • unsichere Patientencompliance • Umweltverschmutzung
--

Tabelle 4 Probleme durch systemisch verabreichte Antibiotika
(nach Addy & Martin, 2003; Zdziarski, Simon & Majda, 2003)

Die Tabelle 5 führt die häufigsten Begleiterscheinungen der Antibiotikatherapie auf, die von geringfügigen Störungen der Befindlichkeit des Patienten bis hin zu lebensbedrohenden allergischen Reaktionen reichen.

Antibiotikum	häufigste und häufige Nebenwirkungen Inzidenz in %, wenn bekannt	seltene Nebenwirkung
Penizilline	Hypersensitivität (Hautausschlag) 5%, Durchfall 5% Übelkeit	Hypersensitivität (anaphylaktischer Schock), pseudomembranöse Kolitis
Imidazole	Übelkeit, Erbrechen 12%; Durchfall, Antabuse-Effekt, metallischer Geschmack	periphere Neuropathie
Tetrazykline	Photosensitivität, Durchfall, Beeinträchtigung der Wirkung oraler Kontrazeptiva	Candidiasis, Nephrotoxizität

Tabelle 5 Nebenwirkungen systemisch verabreichter Antibiotika
(nach Mombelli & van Winkelhoff, 1997; Slots & Ting, 2002)

Der massive Einsatz von Antibiotika in der Medizin - oft ohne Beachtung der korrekten Indikation - führt zusammen mit der 50% des weltweiten Verbrauchs ausmachenden Anwendung von Antibiotika in der Landwirtschaft zu einer schnell steigenden Prävalenz von gegen ein oder mehrere Antibiotika resistenten Bakterienstämmen (Quirynen, Teughels & van

Steenberghe, 2003). Das Vorkommen von resistenten Stämmen ist jedoch geographisch ungleich verteilt. Die hohen Verschreibungsraten gepaart mit einer gleichzeitig geringen Compliance der Patienten in Frankreich, Italien und Spanien erklären die im Vergleich zu Ländern mit niedrigem Antibiotikakonsum wesentlich höhere Prävalenz Penizillin-resistenter Pneumokokken (Pradier et al., 1997). Analog dazu ist die Prävalenz Methizillin-resistenter *Staphylococcus aureus*-Stämme in Ländern mit hohem Antibiotikaverbrauch erhöht (Voss et al., 1994). Auch innerhalb der subgingivalen Mikroflora der Parodontitis spiegeln sich diese Unterschiede wider. Untersuchungen bei spanischen und niederländischen Patienten mit Chronischer Parodontitis ergaben eine signifikant höhere Prävalenz von sowohl gegen β -Laktam-Antibiotika als auch gegen Tetrazykline resistenten Bakterienstämmen bei den spanischen Patienten. Parallel dazu wiesen die spanische Patienten einen signifikant höheren Antibiotikaverbrauch als die niederländischen Patienten auf (Herrera et al., 2000; van Winkelhoff et al., 2000).

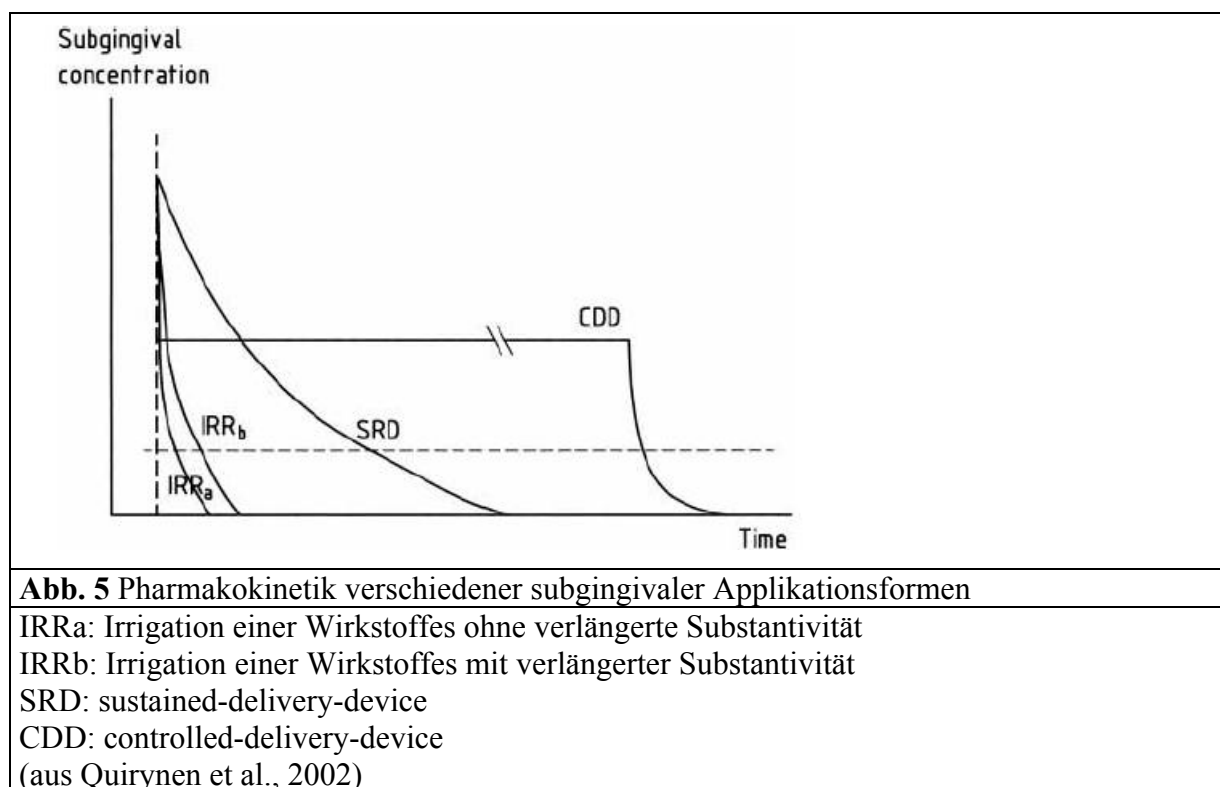
Folgerichtig ist die Anwendung systemischer Antibiotika in der Parodontalbehandlung stets kritisch zu hinterfragen und so weit wie möglich einzuschränken (Ellen & McCulloch, 1996).

2.3.2 lokale antimikrobielle Zusatzmedikation

Lokal applizierte antimikrobielle Wirkstoffe sind gegen die nach Scaling/Root planing verbliebenen Bakterien gerichtet und sollen den klinischen und mikrobiologischen Effekt der instrumentellen Therapie verbessern (Quirynen et al., 2002). Nach Scaling/Root planing sind Bakterien nicht nur auf der Wurzeloberfläche, sondern auch in Dentintubuli und Zementlakunen sowie im Taschenepithel und vereinzelt auch im Bindegewebe nachweisbar (Adriaens, De Boever & Loesche, 1988; Adriaens et al., 1988; Frank, 1980; Saglie et al., 1982). Um einen relevanten antimikrobiellen Effekt zu erzielen, muss der Wirkstoff in diese subgingivalen Areale gelangen und dort adäquate Konzentrationen und Kontaktzeiten erreichen (Goodson, 1989). Die notwendige Kontaktzeit richtet sich nach dem Wirkmechanismus des Wirkstoffes. Chlorhexidin und Povidon-Jod wirken bei Kontakt bakterizid und benötigen kürzere Kontaktzeiten als z.B. die bakteriostatischen Tetrazykline (Quirynen et al., 2002). Verschiedene Applikationsformen antimikrobieller Stoffe wurden bisher untersucht. Bei der Anwendung von Mundspüllösungen und bei supragingivaler Irrigation dringen die antibakteriellen Wirkstoffe nur geringfügig nach subgingival vor (Eakle, Ford & Boyd, 1986; Pitcher, Newman & Strahan, 1980). Lediglich durch direkte

Irrigation mittels einer subgingival eingebrachten Kanüle können Spüllösungen den Fundus der parodontalen Läsion erreichen (Eakle, Ford & Boyd, 1986). Parodontaltaschen weisen einen permanenten Ausfluss eines entzündlichen Exsudates auf, der Sulkusflüssigkeit (Cimasoni, 1983), (siehe Kapitel 2.4). Die Sulkusflüssigkeit-Fließrate an einer Stelle mit einer Sondierungstiefe von PPD = 5mm beträgt etwa 20µl/h (Binder, Goodson & Socransky, 1987), was bei einem Ruhevolumen von etwa 0,5µl zu einem etwa vierzigmaligen Austausch des gesamten Volumens innerhalb einer Stunde führt (Goodson, 1989). Rechnerisch beträgt die Halbwertszeit eines subgingival applizierten Wirkstoffes etwa eine Minute (Tonetti, 1997), was mit der in vivo beobachteten Clearance von 1,5 Minuten nach subgingivaler Applikation einer Ofloxacin-Lösung oder eines Fluorescein-Gels in etwa übereinstimmt (Higashi et al., 1990; Oosterwaal, Mikx & Renggli, 1990). Durch mehrmalige subgingivale Irrigation innerhalb von zehn Minuten lässt sich zwar die bei Antiseptika relativ kurze Kontaktzeit erreichen und ein signifikanter Kurzzeiteffekt auf die subgingivale Flora erzielen, ein signifikanter Einfluss auf klinische Parameter wurde jedoch nicht beobachtet (Oosterwaal et al., 1991a; Oosterwaal et al., 1991b). Die für Antibiotika notwendige verlängerte Kontaktzeit lässt sich mittels subgingivaler Irrigation von Lösungen nicht erreichen, obwohl manche der in der Parodontologie verwendeten Antibiotika eine erhöhte Substantivität aufweisen (Tonetti, 1997).

Um dennoch eine ausreichende Wirkstoffkonzentration mit adäquater Kontaktzeit zu ermöglichen, wurden Trägersubstanzen mit Depotfunktion entwickelt, die sogenannten „Local Delivery Devices“ (LDDs) (Tonetti, 1997). Diese Präparate werden anhand der Dauer der Wirkstofffreisetzung in zwei Klassen eingeteilt. „Sustained Delivery Devices“ (SDDs) setzen die Wirksubstanz innerhalb von 24h frei, während „Controlled Delivery Devices“ (CDDs) eine längere Abgabe ermöglichen (Langer & Peppas, 1981) (Abbildung 5).



Seit der Erstbeschreibung eines CDDs in Form eines mit Tetrazyklin-HCl befüllten Dialyseschlauchs (Goodson, Haffajee & Socransky, 1979) sind zahlreiche weitere LDDs entwickelt worden. In Tabelle 6 werden die zur Zeit in praxi relevanten LDDs aufgeführt.

Präparat	Wirkstoff	Trägersubstanz	Depot	Kinetik
Actisite	25% Tetrazyklin	Faser aus Ethylen- und Vinylazetat-Copolymer	10 Tage	CDD
Atridox	8.5% Doxyzyklin	Polyglykolid-Polymer	7 Tage	CDD
Elyzol	25% Metronidazol	Gel aus Glyceryl-Monooleat und Sesamöl	1 Tag	SDD
Arestin	25% Minozyklin	Polyglykolid-Polymer (Mikrosphären)	14 Tage	CDD
PerioChip	34% Chlorhexidin	Kreuzvernetzte Gelatine	7 Tage	CDD

Tabelle 6 Local-Delivery-Devices

Die Tetrazyklin-Faser Actisite (Alza, USA) ist das einzige nicht degradierbare LDD. Sie wird subgingival für 7-10 Tage eingebracht, wobei die Tasche zusätzlich mit Histoacryl-Gewebeklebstoff versiegelt wird (Goodson et al., 1991a; Tonetti, Pini-Prato & Cortellini,

1994). Die Tetrazyklinkonzentration in der Sulkusflüssigkeit beträgt während der Dauer der Anwendung konstant mehr als 1000 µg/ml (Tonetti, Cugini & Goodson, 1990), wobei sogar im parodontalen Weichgewebe noch eine antimikrobiell wirksame mittlere Konzentration von etwa 65 µg/µl nachgewiesen wurde (Ciancio, Cobb & Leung, 1992). Sowohl die Prävalenz als auch die Zahl der Kolonien bildenden Einheiten (KBE) parodontalpathogener Keime ist nach der Anwendung der Tetrazyklin-Faser signifikant reduziert (Goodson et al., 1991c; Mombelli et al., 1997; Mombelli et al., 1996). Untersuchungen der klinischen Wirksamkeit ergaben signifikante Verbesserungen aller klinischen Parameter (Goodson et al., 1991b). Die Kombination der Tetrazyklin-Faser mit Scaling/Root planing zeigte signifikant bessere klinische Ergebnisse als Scaling/Root planing alleine und bewirkte eine Stabilität über mehr als zwölf Monate (Drisko et al., 1995; Michalowicz et al., 1995).

Das biodegradierbare Polyglykolid-Lactid-Polymer Atridox (Atrix Lab., USA) wird in einem Karpulensystem angemischt und mit einer stumpfen Kanüle subgingival appliziert, dort polymerisiert es nach Kontakt mit der subgingivalen Flüssigkeit. Eine verbesserte Wirkstoffretention kann auch hier durch Applikation eines Parodontalverbandes oder durch Versiegelung mit Gewebeklebstoff erzielt werden. Die Konzentration in der Sulkusflüssigkeit erreicht nach zwei Stunden mit 2000 µg/ml ihr Maximum, während sieben Tage nach der Applikation immer noch eine antimikrobiell wirksame Konzentration von mehr als 300 µg/ml nachweisbar ist (Stoller et al., 1998).

Die Applikation von Atridox adjuvant zu Scaling/Root planing führte zu einer signifikanten Reduktion der gesamten KBE. *P.g.* war zwei Wochen nach der Applikation nicht mehr detektierbar. Der mikrobiologische Effekt war jedoch nur kurzfristig, da achtzehn Wochen nach der Therapie kein Unterschied mehr zu den Baselinewerten bestand. Trotzdem zeigte die Testgruppe zu diesem Zeitpunkt signifikant mehr Sondierungstiefenreduktion und mehr klinischen Attachmentgewinn als Scaling/Root planing allein (Salvi et al., 2002). In anderen Studien wurden lediglich die Monotherapien Scaling/Root planing allein und die alleinige Applikation von Atridox an Patienten mit einer moderaten Chronischen Parodontitis untersucht. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer ausschließlich instrumentell und einer nur medikamentös durchgeführten Therapie (Garrett et al., 2000; Johnson et al., 2002). In einer weiteren Studie zeigte die Testgruppe nach einer vereinfachten subgingivalen Instrumentierung mittels Ultraschallscaler und der Applikation von Atridox trotz einer kürzeren Behandlungszeit bessere klinische Ergebnisse als nach einem herkömmlich mit Handinstrumenten und unter Lokalanästhesie durchgeführten Scaling/Root planing (Wennstrom et al., 2001). Eine antibiotische Monotherapie von Parodontitiden, die

mit ausschließlich mechanischer Therapie klinisch erfolgreich behandelt werden können, wird allerdings mehrheitlich abgelehnt (Magnusson, 1998; Quirynen et al., 2002).

Das Metronidazol-Gel Elyzol (Dumex, Dänemark) kann ohne Anmischvorgang aus einem vorgefertigten Applikator mit einer stumpfen Kanüle subgingival eingebracht werden. Die gelartige Matrix erhöht nach Flüssigkeitskontakt ihre Viskosität, was die Retention dieses SDDs erhöhen soll (Norling et al., 1992). Die Konzentration von Metronidazol in der Sulkusflüssigkeit war zwölf Stunden nach der Applikation mit mehr als 1 µg/ml noch oberhalb der MIC 50 von parodontalpathogenen anaeroben Bakterien. Nach 24h war die Konzentration in 50% der Fälle bereits unter 1 µg/ml gesunken, was auf eine exponentielle Elimination hinweist (Stoltze, 1992). Die Halbwertszeit beträgt 3,4 h, eine effektive antimikrobielle Konzentration oberhalb der durchschnittlichen MIC 90 anaerober Bakterien von etwa 32 mg/l wird somit weniger als 24h aufrechterhalten (Tonetti, 1997). Die mikrobiologischen Parameter verbesserten sich nach der Anwendung von Elyzol nur geringfügig, um nach 18 Wochen hinsichtlich Prävalenz und KBE verschiedener Parodontalpathogene wieder das Baseline-Niveau zu erreichen (Salvi et al., 2002). Dementsprechend zeigte die Anwendung von Elyzol sowohl in Form einer Monotherapie als auch als Zusatzmedikation keinen klinisch relevanten Nutzen gegenüber einer rein instrumentellen Therapie (Palmer, Matthews & Wilson, 1998; Riep, Purucker & Bernimoulin, 1999; Stelzel & Flores-de-Jacoby, 1997; Stelzel & Flores-de-Jacoby, 2000).

Das biodegradierbare Polyglykolid-Lactid-Polymer Arestin (OraPharma, USA) wird mit Hilfe eines Kartuschensystems in Pulverform subgingival appliziert. Bei Kontakt mit Flüssigkeit wird das Polymer hydrolysiert und setzt Minozyklin frei. Die Minozyklinkonzentration in der Sulkusflüssigkeit beträgt mindestens 340 µg/ml für 14 Tage (Williams et al., 2001). Scaling/Root planing in Kombination mit Arestin bewirkte signifikant mehr Sondierungstiefenreduktion und klinischen Attachmentgewinn nach neun Monaten als Scaling/Root planing allein (Williams et al., 2001). Bei Recall-Patienten wurden die Sondierungstiefen durch die Kombinationstherapie ebenfalls besser reduziert, zusätzlich wurde mittels digitaler Subtraktionsradiographie signifikant weniger Knochenabbau festgestellt (Meinberg et al., 2002). Die Konzentrationen des Knochenabbauproduktes ICTP und von IL-1 in der Sulkusflüssigkeit wurden signifikant reduziert (Oringer et al., 2002). Einschränkung muss festgestellt werden, dass bisher keine mikrobiologischen Daten veröffentlicht wurden. Sämtliche klinischen Daten entstammen einer einzigen großen Multicenter-Studie (Paquette et al., 2004), wobei nach der einmaligen instrumentellen Therapie das Lokalanthibiotikum in dreimonatigen Abständen während des gesamten

Beobachtungszeitraums appliziert wurde und die Kontrollgruppe in dieser Zeit keine weitere Behandlung erfuhr.

Der PerioChip (PerioProducts, Israel) enthält 2,5 mg des Antiseptikums Chlorhexidindigluconat (CHX) in einer degradierbaren Matrix aus kreuzvernetzter hydrolysierte Gelatine und wird nach Scaling/Root planing subgingival platziert. Zwei Stunden nach der Insertion beträgt die CHX-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit 2007 µg/ml. Bis zum fünften Tag sinkt die Konzentration auf ca. 1400-1900 µg/ml ab. Sieben Tage nach der Insertion waren noch ca. 125 µg/ml CHX in der Sulkusflüssigkeit nachweisbar, eine anhand der MIC 90 verschiedener Parodontalpathogene wirksame antimikrobielle CHX-Konzentration wird somit für etwa eine Woche aufrechterhalten (Tabelle 7) (Soskolne et al., 1998; Stanley, Wilson & Newman, 1989; Steinberg et al., 1990).

	CHX MIC 90 (µg/ml)
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	62
<i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i>	62
<i>Prevotella intermedia</i>	62
<i>Bacteroides forsythus</i>	125

Tabelle 7 MIC 90 von CHX
(nach Stanley, Wilson & Newman, 1989)

CHX besteht aus einem symmetrischen Molekül mit zwei Chlorophenylringen und zwei Biguanidgruppen, die mit einer zentralen Hexamethylengruppe verbunden sind. Das Molekül weist bei einem pH-Wert von $\geq 3,5$ je eine positive Ladung auf jeder Seite der Hexamethylengruppe auf. Eine Anwendung als Antiseptika finden die Digluconat-, Azetat- und Hydrochloridsalze des Chlorhexidins (Addy, 1997).

CHX wirkt antimikrobiell gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Bakterien, Sporen und Dermatophyten und auch gegen manche lipophile Viren einschließlich HIV und HBV (Quirynen et al., 2002). Die antibakterielle Wirkung beruht darauf, dass das dikationische CHX-Molekül von der negativ geladenen Zellwand der Bakterien rasch adsorbiert wird. Bei niedrigen Konzentrationen erhöht sich dadurch die Permeabilität der Zellmembran, was zu einem erhöhten Ausstrom intrazellulärer Substanzen wie z.B. Kalium führt (Hugo & Longworth, 1964; Hugo & Longworth, 1965) und einen bakteriostatischen Effekt auslöst (Stanley, Wilson & Newman, 1989). Höhere CHX-Konzentrationen verursachen die Präzipitation des bakteriellen Zytoplasmas und anschließend den Tod der Zelle (Hugo & Longworth, 1966; Stanley, Wilson & Newman, 1989). Bei der Anwendung

des CHX-Glukonatsalzes als Mundspüllösung oder Gel bindet sich das CHX-Molekül an die Oberflächen der Weichgewebe und an die mit einer Pellicle bedeckten Hartgewebe. Die Bindung an die Pellicle erfolgt mit einem Kation, so dass das zweite Kation des CHX-Moleküls mit der bakteriellen Zellmembran interagieren kann und somit die Kolonisierung der Zahnoberfläche verhindert (Addy, 1997). Dieser Effekt begründet die im Gegensatz zu anderen Antiseptika verlängerte supragingivale Substantivität von bis zu zwölf Stunden (Bonesvoll & Gjermo, 1978), die als Ursache für die oral verlängerte antibakterielle Wirkung gilt (Schiott et al., 1970). Dementsprechend konnte in der ersten klinischen Studie zur Plaquekontrolle mit CHX gezeigt werden, dass zweimal täglich für eine Minute erfolgreiches Spülen mit 10 ml 0,2%iger CHX-Diglukonatlösung das Plaquewachstum und die Entstehung der Gingivitis während eines dreiwöchigen Unterlassens der Mundhygiene vollständig verhindert (Löe, Schiott 1970). Überempfindlichkeitsreaktionen von beidseitiger Parotisschwellung bis hin zum anaphylaktischen Schock werden als Fallberichte in der Literatur erwähnt, jedoch ist bei diesen seltenen Einzelfällen die kausale Verknüpfung zum Wirkstoff CHX im jeweils verwendeten Produkt nicht gesichert (Addy, 1997).

Selten treten schmerzhafte erosive Veränderungen der Mukosa auf, die allerdings - wechselt man zu einer höher verdünnten CHX-Mundspüllösung - abheilen und das Absetzen des Medikaments nicht erforderlich machen. Auch bei lang andauernder Anwendung werden keine Superinfektionen beobachtet, ebenso gibt es bisher keine klinischen Hinweise auf eine Entwicklung bakterieller Resistenzen gegen CHX. Lediglich eine Studie berichtet über die Fähigkeit verschiedener *Enterobacteriaceae*-Stämme, über aktiven Efflux die Antiseptika Triclosan und CHX sowie quaternäre Ammoniumverbindungen zu eliminieren (Levy, 2002). Während einer zweijährigen Langzeitstudie zeigte sich bei der oralen Anwendung lediglich eine Verschiebung der Zusammensetzung der oralen Flora zugunsten weniger empfindlicher Spezies. Diese Verschiebung ist jedoch nach dem Absetzen der Studienmedikation schnell reversibel (Schiott, 1975). Die in zahlreichen weiteren Studien (Addy, 1986) bestätigte Wirksamkeit der supragingivalen CHX-Anwendung resultierte in der Anerkennung von CHX als bisher effizientestem Chemotherapeutikum zur supragingivalen Plaquekontrolle (Baehni & Takeuchi, 2003), dessen über längere Zeit erfolgende Anwendung allerdings durch die lokalen Nebenwirkungen limitiert ist (Addy, 1997).

Die subgingivale Irrigation zeigte keinen signifikanten antibakteriellen Effekt, da CHX-Lösung nur eine geringe subgingivale Substantivität aufweist (Stabholz et al., 1993). Möglicherweise binden an blutenden Stellen Serumproteine an das CHX-Molekül und inhibieren somit die antibakterielle Wirkung (Wade & Addy, 1989).

Die Insertion des PerioChip als Zusatzmedikation nach Scaling/Root planing bei Initialpatienten mit Chronischer Parodontitis bewirkte eine höhere Sondierungstiefenreduktion und mehr Attachmentgewinn als Scaling/Root planing alleine (Killooy, 1998; Soskolne et al., 1998). Über einen Zeitraum von zwei Jahren bei Nachsorgepatienten angewendet, bewirkte die zusätzliche Applikation eine kontinuierliche Sondierungstiefenreduktion und mehr Attachmentgewinn als in der Kontrollgruppe, wobei die Unterschiede ab dem sechsten Monat statistische Signifikanz erreichten (Heasman et al., 2001; Soskolne, Proskin & Stabholz, 2003). Die Anwendung vor einer parodontalchirurgischen GTR-Maßnahme führte zu einer radiologisch festgestellten, signifikant besseren knöchernen Defektauffüllung als in der Kontrollgruppe (Reddy et al., 2003). Die durch den PerioChip verbesserten klinischen Ergebnisse spiegelten sich auch in einer niedrigeren Konzentration der Matrix-Metallo-Proteinase MMP-8 in der Sulkusflüssigkeit der Testgruppe wider (Azmağ et al., 2002).

Neben der Vielzahl von Untersuchungen verschiedener lokaler Zusatzmedikationen in der Behandlung der Chronischen Parodontitis wurde bisher lediglich eine Studie mit lokaler antibiotischer Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis durchgeführt. Die lokale Applikation der Tetrazyklin-Faser bewirkte eine deutliche Verbesserung der klinischen Parameter, die sich nicht signifikant vom Ergebnis der Kontrollgruppe nach der Einnahme von Amoxizillin und Clavulansäure konnten unterschieden. Das Behandlungsergebnis beider Gruppen blieb über neun Monate klinisch stabil (Purucker et al., 2001). In Ermangelung weiterer Studien ist der mögliche Nutzen der verschiedenen Zusatzmedikamente in der Behandlung der Aggressiven Parodontitis ungeklärt (Dörfer, 2003). Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen allgemein wünschenswerten Einschränkungen der Anwendung von Antibiotika und der hingegen unproblematischen Eigenschaften von CHX ist die Untersuchung der Behandlung der gAP mittels subgingival in einem Controlled-Delivery-Device appliziertem CHX von einem besonderen Interesse.

2.4 Sulkusflüssigkeit und Calprotectin

Bei gesunden gingivalen Verhältnissen stellt die Sulkusflüssigkeit ein Transsudat der Interstitialflüssigkeit dar und tritt aufgrund eines osmotischen Gradienten durch das Saumepithel in den Sulkus aus (Alfano, 1974; Pashley, 1976). Erhöht sich bei gingivaler oder parodontaler Entzündung die Permeabilität der Kapillaren, übersteigt die Filtrationsrate die Wiederaufnahmerate der Flüssigkeit durch das lymphatische Gewebe (Pashley, 1976), wodurch die Sulkusflüssigkeit die Zusammensetzung eines entzündlichen Exsudates annimmt (Griffiths, 2003). Dieses Exsudat besteht aus einem komplexen Gemisch von Serumproteinen, Leukozyten, Entzündungsmediatoren und Gewebeabbauprodukten sowie von Bakterien und ihren Metaboliten (Uitto, 2003). Die Sulkusflüssigkeit-Fließrate (SFFR) korreliert mit dem Schweregrad der gingivalen und parodontalen Entzündung (Oliver, Holm-Pedersen & Loe, 1969; Rudin, Overdiek & Rateitschak, 1970) und kann als Verlaufsparemeter bei der longitudinalen Beobachtung einzelner Stellen dienen (Griffiths, 2003).

Die Zusammensetzung des entzündlichen Exsudates ist ein Ergebnis der Wechselwirkung zwischen Biofilm und Wirt (Griffiths, 2003). Mehr als 50 unterschiedliche Parameter sind bisher in der Sulkusflüssigkeit nachgewiesen worden und können als stellenspezifische Indikatoren das Stadium der parodontalen Entzündung vor und nach der Therapie charakterisieren (Giannobile, Al-Shammari & Sarment, 2003; Lamster, 1997). Die Analyse von SF-Proben stellt somit eine Möglichkeit dar, pathophysiologische Vorgänge im Parodont stellenspezifisch auf nicht-invasive Weise zu untersuchen (Uitto, Overall & McCulloch, 2003).

Calprotectin ist ein dimerer Komplex aus der S-100-Familie der Kalzium bindenden Proteine und konnte bisher aus PMN, Monozyten/Makrophagen und Keratinozyten isoliert werden. In Plasma, Synovia, Fäzes und Speichel konnte Calprotectin nachgewiesen werden, wobei verschiedene entzündliche Erkrankungen wie Psoriasis, Lichen planus und ulzerative Colitis mit stark erhöhten Konzentrationen einhergehen (Brandtzaeg et al., 1995; Kunz et al., 1992; Luger et al., 1995). Calprotectin bindet Zink in einem Chelat-Komplex und weist somit durch eine kompetitive Hemmung von Enzymen antimikrobielle Eigenschaften gegen Bakterien und Pilze auf (Clohessy & Golden, 1995; Sohnle, Collins-Lech & Wiessner, 1991). Eine bakteriostatische Wirkung konnte in mehreren Untersuchungen in vitro belegt werden (Tabelle 8).

	MIC 90 (µg/ml)
<i>Escherichia coli</i>	256
<i>Klebsiella spp</i>	256
<i>Staphylococcus aureus</i>	64
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	64-256
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	20
<i>Borrelia burgdorferi</i>	18-300

Tabelle 8 MIC 90 von Calprotectin

(Daten aus Brandtzaeg, et al., 1995; Lusitani, Malawista & Montgomery, 2003; Miyasaki et al., 1993; Steinbakk et al., 1990)

Die Calprotectin-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit korrelierte in Querschnittuntersuchungen mit klinischen und biochemischen Parametern der Parodontitis (Kido et al., 1998; Kido et al., 1999). Die dominierenden Zellen in einer akuten Phase der parodontalen Entzündung sind die PMN (Miyasaki, 1991), bei denen das Calprotectin etwa 45% der Proteine des Zytosols ausmacht (Johne et al., 1997). Die PMN setzen bei ihrer Lyse (Voganatsi et al., 2001) oder nach ihrer Aktivierung durch Stimuli wie TNF- α , IL-1 β oder LPS Calprotectin frei (Kido et al., 2004; Suryono et al., 2003). Eine erhöhte SF-Konzentration dieses Proteins kann somit auf akute Schübe lokalisierter Gewebeerstörung hinweisen. Calprotectin ist bisher noch nicht in einer Longitudinaluntersuchung als Verlaufsparemeter der Parodontalbehandlung untersucht worden. Möglicherweise ist die Bestimmung der Calprotectin-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit als stellenspezifischer Indikator bei der Evaluierung des klinischen Ergebnisses der Parodontalbehandlung hilfreich.

3. Ziele der Studie:

In einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten Einzelblindstudie sollte der Effekt der antimikrobiellen Zusatzmedikation mit Chlorhexidindigluconat in einem Controlled-Delivery-Device (PerioChip) in der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis untersucht und hinsichtlich der Wirksamkeit mit der Standardtherapie Amoxizillin/Metronidazol verglichen werden.

Die Calprotectin-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit ausgewählter Referenzstellen wurde als Verlaufsparemeter der Parodontalbehandlung evaluiert.

4. Material und Methode

4.1 Studienpatienten

Patienten, die in der Neuaufnahme der Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin die Verdachtsdiagnose „generalisierte Aggressive Parodontitis“ gestellt bekommen hatten, wurden in einer separaten Screening-Untersuchung auf ihre Eignung als Studienpatienten untersucht. Im Rahmen der Screening-Untersuchung wurden die allgemeine und die spezielle Anamnese erfragt, ein vollständiger dentaler Befund und ein Status der Sondierungstiefen mit einer konventionellen Parodontalsonde (PCP-UNC 15, Hu-Friedy, USA) erstellt. Waren keine aktuellen Röntgenbilder vorhanden, wurde eine Panoramaschichtaufnahme (OPG) angefertigt.

Die Studienteilnahme war anhand folgender Kriterien möglich:

- Einschlusskriterien:
 - schwere unbehandelte generalisierte Aggressive Parodontitis:
 - zwischen 18 und 40 Jahre alt
 - klinischer Attachmentverlust ≥ 5 mm an mindestens 2 Stellen bei mehr als zwölf Zähnen
 - mindestens drei Zähne außer Schneidezähnen und ersten Molaren betroffen
 - radiologisch sichtbarer horizontaler und vertikaler Knochenabbau
 - allgemeinmedizinisch gesund
 - mindestens 20 erhaltungsfähige Zähne vorhanden

(modifiziert nach Astemborski et al., 1989)

- Ausschlusskriterien:
 - bereits systematische Parodontalbehandlung erfolgt
 - Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf das Parodont in den letzten 6 Monaten
(Antibiotika, Cortison; nicht steroidale antiinflammatorische Medikamente länger als 7 Tage)
 - Prämedikation vor Parodontalbehandlung notwendig
 - Allergie gegen in der Studie verwendete Medikamente oder deren Inhaltsstoffe
 - Schwangerschaft, Stillzeit
 - schlechte Mundhygiene
(nach der Vorbehandlung API > 30%)

Die Patienten wurden mündlich und schriftlich über ihre Erkrankung, die Behandlungsmöglichkeiten und gemäß „Good Clinical Practice“ (ICH-GCP, Weltärztebund, 2002) über das Studienprotokoll aufgeklärt. Nach schriftlich erfolgter Einwilligung begann die Vorbehandlung.

4.2 Klinischer Ablauf

4.2.1 Vorbehandlung / Hygienephase

Im Rahmen der Vorbehandlung fanden 3-4 Prophylaxesitzungen mit Mundhygieneinstruktion und -motivation sowie Professioneller Zahnreinigung (PZR) statt. Bei der PZR wurden supragingivaler Zahnstein, Plaque und Verfärbungen mit Universalscalern und -küretten (M23, M23A, GX4, A. Deppeler, Schweiz) und einem piezo-keramischen Ultraschallscaler (Piezon Master 400, EMS, Schweiz) entfernt. Alle Zahnflächen wurden mit Gummikelch und fluoridhaltiger Polierpaste poliert. Die Verbesserung der Mundhygiene wurde durch die Erhebung des Approximalraum-Plaque-Index (API) (Lange et al., 1977) und des Papillen-Blutungs-Index (PBI) (Saxer & Mühlemann, 1975) kontrolliert. Zur Diagnosesicherung und Behandlungsplanung wurde in Paralleltechnik ein Röntgenstatus aller Zähne erstellt. Falls notwendig, wurden Füllungen rekonturiert und poliert und überstehende Kronenränder entfernt. Kariöse Läsionen und insuffiziente Füllungen wurden mit provisorischen oder definitiven Kompositfüllungen versorgt. Wurzelkanalbehandlungen wurden noch in der

Vorbehandlung mit einer definitiven Wurzelfüllung beendet. Zähne mit zirkulärem Attachmentverlust und weniger als 2 mm Restparodont wurden als nicht erhaltungswürdig definiert und extrahiert. Lücken wurden mit Komposit-Schienen oder laborgefertigten Provisorien geschlossen. Waren die konservierend-chirurgische und provisorische prothetische Vorbehandlung abgeschlossen und hygienische Verhältnisse etabliert ($API \leq 30$), erfolgte die Baseline-Untersuchung.

4.2.2 Klinische Parameter

Die klinischen Parameter wurden zur Baseline und bei den Kontrolluntersuchungen 3 und 6 Monate nach Abschluss der Parodontalbehandlung in der Nachsorge-Phase erhoben. Die Sondierungstiefe (PPD) und der klinische Attachmentverlust (CAL) wurden an sechs Stellen pro Zahn mit einer auf 0,2 mm genauen und auf 0,25 N druckkalibrierten elektronischen Parodontalsonde mit hoher inter- und intraindividuellem Reproduzierbarkeit gemessen (Florida Probe FP 32 mit Software 3.0.6.8, Florida Probe Corporation, USA). Anwendung fand hierbei das CEJ-Handstück, mit dem die Schmelz-Zement-Grenze bei der CAL-Messung sicher ertastet werden kann (Preshaw et al., 1999). Blutung auf Sondieren (BoP) und Suppuration (Pus) wurden als vorhanden oder fehlend registriert. Furkationen wurden mit einer Nabers-Furkationssonde sondiert und der Furkationsbefall nach Grad 0-III eingeteilt. Die Zahnbeweglichkeit wurde durch Auslenkung mit einem Instrumentengriff bestimmt und nach Grad 0-III eingeteilt. Die Messwerte wurden automatisiert von der FP 32-Software in einer Datenbank (Access 97, Microsoft, USA) abgespeichert. Alle Messungen wurden durch den kalibrierten und gegenüber der Studienmedikation verblindeten Behandler durchgeführt.

4.2.3 Gewinnung der Sulkusflüssigkeit

Die zwei tiefsten und, falls vorhanden, eine flache approximale Stelle ($PPD \leq 3\text{mm}$) wurden vor der Baselineuntersuchung anhand der Messwerte der Screeninguntersuchung zur Probenentnahme ausgewählt. Vor der Messung der klinischen Parameter wurden bei der Baseline-Untersuchung und bei jedem Kontrollbesuch die ausgewählten Stellen mit Watterollen isoliert, getrocknet und anschließend jeweils ein Papierstreifen (PerioCol Paper Strip, Oraflow, USA) bis zur Referenzmarkierung in den Sulkus eingeführt und dort für zehn Sekunden belassen. Die Sulkusflüssigkeitsfließrate wurde mit einem Periotron-Gerät (Periotron 6000, Oraflow, USA) gemessen. Nach der Gewinnung wurden die Proben einzeln

in 200µl (1% bovines Serum-Albumin in PBS) bei -80° C eingefroren. Das Periotron-Gerät wurde regelmäßig nach Herstellerangaben kalibriert, indem Volumina von 0-1,2 µl Lagerflüssigkeit bzw. Wasser in Schritten von 0,1 µl auf Papierstreifen pipettiert und die für beide Flüssigkeiten gemittelten Messwerte in eine Eich Tabelle umgerechnet wurden. Vor jeder Untersuchung wurde das Periotron-Gerät mit einem trockenen Papierstreifen auf Null gesetzt.

4.2.4 Scaling/Root planing

Alle Stellen mit einer Baseline-Sondierungstiefe von $PPD \geq 3,6$ mm wurden in Lokalanästhesie (UDS / UDS forte, Aventis, Deutschland) mit scharfen Gracey-Küretten (5/6, 7/8, 11/12, 13/14, A. Deppeler, Schweiz) und einem piezo-keramischen Ultraschallscaler (Piezon Master 400, EMS, Schweiz) mittels Scaling / Root planing (SRP) behandelt. In Furkationen wurden zusätzlich Furkationsküretten (SQBL 1 P, Hu-Friedy, USA) benutzt. Die Behandlung erfolgte ohne ein Zeitlimit und dauerte so lange, bis mit einer Tastsonde (EXD 11/12, Hu-Friedy, USA) keine Rauigkeiten mehr auf der Wurzeloberfläche zu ertasten waren. Während des SRP wurde mehrere Male mit H₂O₂ (3%) subgingival gespült. Nach SRP wurde die Gingiva mit befeuchteten Watterollen eine Minute lang komprimiert, um die Größe des Koagulum zu verringern. Die Behandlungen erfolgten quadrantenweise in 4 Sitzungen innerhalb von 2 Wochen. Eine Woche nach der letzten SRP-Sitzung erfolgte eine Nachbehandlungssitzung (Mundhygienemotivation und -instruktion, PZR mit erneuter leichter subgingivaler Instrumentierung (ohne Anästhesie) zur prämedikamentösen Zerstörung des seit den SRP-Sitzungen neugebildeten Biofilms, anschließend Randomisierung). Die Patienten wurden angewiesen, zwischen der ersten SRP-Sitzung und der Nachbehandlung zweimal täglich eine Minute lang mit 0,12-prozentiger Chlorhexidindigluconat-Lösung (Chlorhexamed, Butler, Deutschland) zu spülen. Bei Bedarf wurde als Schmerzmittel Ibuprofen (400 mg, ratiopharm, Ulm, Deutschland) verordnet.

4.2.5 Studienmedikation

Die Anwendung der Studienmedikation erfolgte einzelblind ohne Kenntnis durch den Behandler.

Nach Abschluss der Nachbehandlung wurden die Patienten per Randomisierung in die Amoxizillin/Metronidazol- und die PerioChip-Gruppe (AM/PC) eingeteilt (Tabelle 9).

Patienten der AM-Gruppe erhielten ein Rezept über Amoxizillin/Metronidazol, wurden über die Anwendung informiert und über die möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt.

Patienten der PC-Gruppe wurde an diesem Termin an jeder Stelle mit einer Baseline-Sondierungstiefe von $PPD \geq 5$ mm ein PerioChip eingesetzt (maximal zwei pro Zahn). Gemäß der Empfehlung des Herstellers wurde die PC-Anwendung anhand des aktuellen Befundes bei der 3-Monats-Kontrolle wiederholt.

Patientengruppe	Studienmedikation	Anwendung
AM	Amoxizillin 500 mg (ratiopharm, Ulm, Deutschland) Metronidazol 250 mg (Artesan, Lüchow, Deutschland)	Nach Nachbehandlung: je 1 Tablette alle 8h für 10 Tage
PC	PerioChip 2.5 mg Chlorhexidindiglukonat in kreuzvernetzter Gelatine (Dexcel Pharma, Deutschland)	Nach Nachbehandlung und 3-Monats-Kontrolle: Applikation eines PerioChip an jeder Stelle mit $PPD \geq$ 4.6 mm

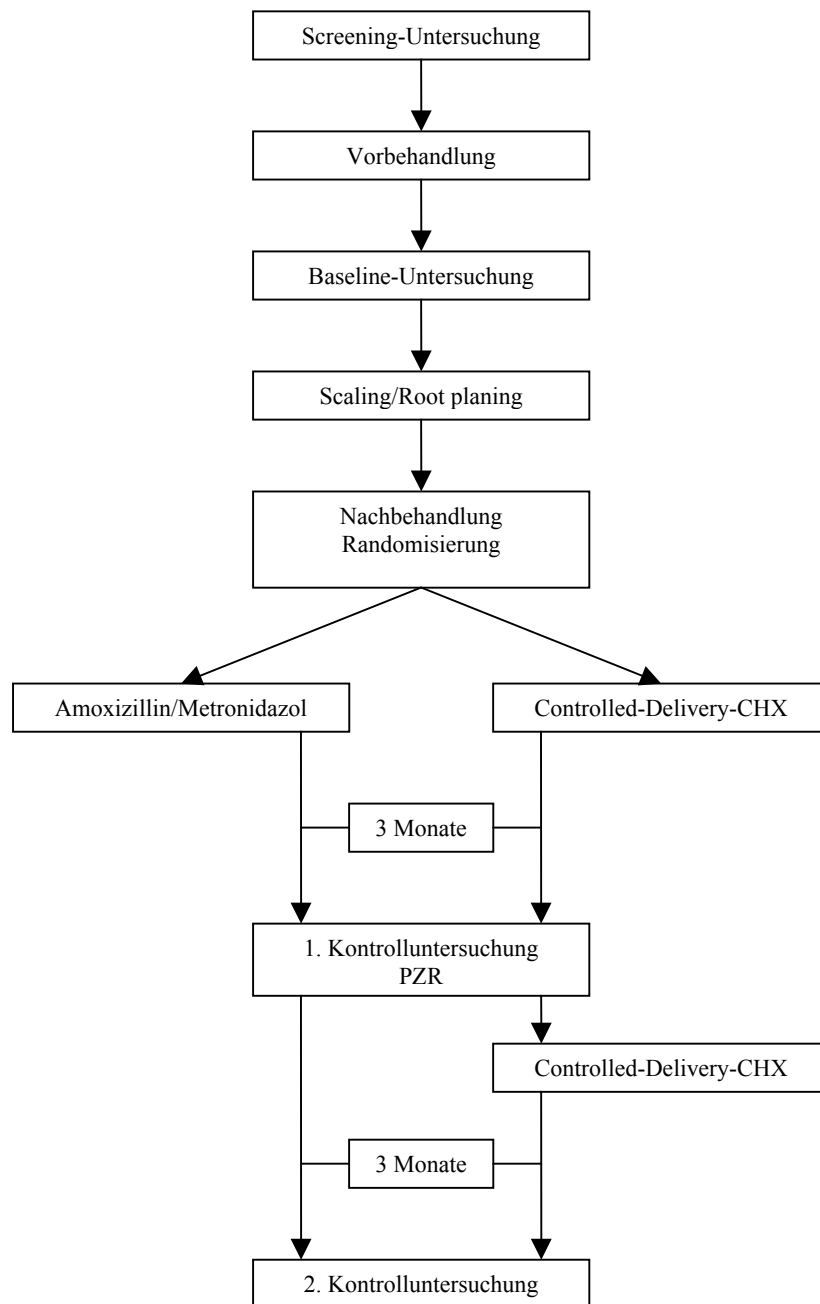
Tabelle 9 Studienmedikation

4.2.6 Nachsorge

Nachsorgeuntersuchungen fanden drei und sechs Monate nach Beendigung der medikamentösen Zusatztherapie statt. Eine Woche vor der Probenentnahme und der Erhebung der klinischen Parameter wurden eventuell vorhandene supragingivale Beläge entfernt und die Patienten erneut motiviert und instruiert, um eine Beeinflussung der Messungen durch Zahnstein, Plaque und Gingivitis zu vermeiden. Probenentnahmen und klinische Messungen wurden analog der Baseline-Untersuchung durchgeführt. Anschließend erfolgte eine PZR, bei der Stellen, die eine Sondierungstiefe von $PPD \geq 4,6\text{mm}$ oder $PPD \geq 3,6\text{mm}$ mit positiver Sondierungblutung aufwiesen, subgingival instrumentiert und mit H_2O_2 (3%) gespült wurden. Zusätzlich wurde in der PC-Gruppe analog zur Empfehlung des Herstellers bei der 3-Monats-Kontrolle an jeder Stelle mit $PPD \geq 4.6\text{mm}$ die Studienmedikation erneut eingesetzt.

Einen schematischen Überblick über den klinischen Ablauf gibt Abbildung 6.

Abbildung 6 Klinischer Ablauf



4.2.7 Analyse der Sulkusflüssigkeit

Die Bestimmung der Calprotectinkonzentration in der Sulkusflüssigkeit wurde mit einem kommerziell erhältlichen ELISA-Kit (BMA Biomedicals, Augst, Schweiz; siehe Tabelle 10) durchgeführt. Zur Eluierung der Sulkusflüssigkeitsprobe aus dem Streifen wurden die Proben aufgetaut, jeweils eine Minute gerüttelt und mit 3000 Umdrehungen/min 5 Minuten lang bei Raumtemperatur zentrifugiert. Von den anschließend 1:400 mit Assay-Buffer verdünnten Proben wurden jeweils 2x 100µl zur Doppelbestimmung in Wells der bereits beschichteten Mikrotiterplatte pipettiert. Die Platten wurden daraufhin pro Well mit 100µl Detektions-Antikörper beschickt und über Nacht bei 6°C inkubiert. Nach der Inkubation wurde 6x mit destilliertem Wasser gewaschen und restliches Wasser durch Ausklopfen der Platten auf Zellstoff entfernt. Sofort danach wurde jedes Well mit 200 µl Substrat-Lösung beschickt. Nach 10-minütiger Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Farbreaktion mit 100 µl Stopp-Lösung pro Well beendet und die Extinktion photometrisch (Microplate Reader, BioRad Laboratories Inc., USA) bei einer Wellenlänge von 450nm bestimmt. Die Berechnung der Calprotectinkonzentration in der eluierten Probe erfolgte anhand der Standardkurve mit der Software Microplate Manager 4.0 (BioRad Laboratories Inc., USA). Proben, die aufgrund besonders hoher oder niedriger Calprotectinkonzentrationen außerhalb des Bereichs des Standards lagen, wurden in Verdünnungen von 1:800 bzw. 1:200 erneut getestet.

Reagens	Eigenschaften
Mikrotiterplatte	beschichtet mit murinen Antikörpern gegen Calprotectin
Calprotectin-Standard	500 ng/ml, rekombinant
Assay-Puffer	0.1 M Tris-Azetat-Puffer, 0.1% Casein, 2mM CaCl ₂ , pH-Wert 7.5
Detektions-Antikörper	Ursprung: Huhn, HRP-gekoppelt
Substrat	Tetramethylbenzidin
Stopp-Lösung	1 M Schwefelsäure

Tabelle 10 Calprotectin-ELISA-Kit

Die Calprotectinkonzentration in der Sulkusflüssigkeit wurde aus der Konzentration der eluierten Probe mit der Formel $x = \frac{c \otimes 200}{v}$ berechnet und in µg/µl angegeben.

x: Calprotectinkonzentration in der Sulkusflüssigkeit
c: Calprotectinkonzentration in der eluierten Probe
v: SFFR in µl

4.3 Datenverarbeitung und statistische Analyse

Die die klinischen Messwerte enthaltende Datenbank wurde mit der Software FP 32 Data Downloader (Florida Probe Corporation, USA) in eine Excel-Datei umgewandelt. In Excel (Excel 97, Microsoft, USA) erfolgte die Eingabe der Labordaten und anschließend die Vorbereitung der Rohdaten für die statistische Analyse mit dem Statistikprogramm SPSS 11.0 (SPSS, USA).

Die klinischen Parameter API, PPD, CAL, BoP und Pus wurden auf Patientenbasis analysiert. Für CAL, PPD, BoP und Pus wurden Mittelwerte aller Stellen und zusätzlich Mittelwerte getrennt nach mehr- und einwurzeligen Zähnen berechnet.

Die Sondierungstiefen wurden in vier Kategorien eingeteilt (Tabelle 11) und deren Häufigkeit zu jedem Untersuchungszeitpunkt bestimmt.

PPD-Kategorien			
flach	moderat	tief	sehr tief
0-3,4 mm	3,6-5,4 mm	5,6-6,4 mm	6,6-

Tabelle 11

An den Stellen mit SF-Probenentnahme wurden CAL, PPD, BoP, Pus, SFFR und die Calprotectinkonzentration stellenspezifisch analysiert.

Insgesamt fanden nicht-parametrische Tests Anwendung, da keine Normalverteilung vorlag. Der intraindividuelle Verlauf wurde mit dem Wilcoxon-Rangsummentest analysiert. Vergleiche von Test- und Kontrollgruppe wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Allgemein galt ein α -Fehler von $p \leq 0,05$ als signifikant. Bei Mehrfachtestungen wurde der p-Wert gemäß Bonferroni-Holm adjustiert.

5. Ergebnisse

5.1 Patienten

Insgesamt wurden 41 Patienten für die Studie rekrutiert. Vier Patienten wurden aufgrund anderweitiger Antibiotikaeinnahme und ein Patient aufgrund anhaltend schlechter Mundhygiene während der Studie ausgeschlossen, so dass schließlich 36 Fälle (18 pro Gruppe) ausgewertet werden konnten. Hinsichtlich Altersdurchschnitt und Geschlechterverteilung bestanden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. In der PC-Gruppe waren mehr Raucher vertreten, statistische Signifikanz erreichte der Unterschied jedoch nicht (Tabelle 12).

	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
Anzahl	18	18	1.0
Alter (Jahre)	36 ± 5 21 - 39	35 ± 6 21 – 40	0.389
Geschlecht	11 Frauen (61%) 7 Männer (39%)	10 Frauen (56%) 8 Männer (44%)	0.739
Raucher	6 (39%)	11 (67%)	0.161

Tabelle 12 Zusammensetzung der Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.05$)

Die Patientenmittelwerte der klinischen Baseline-Daten unterschieden sich nicht signifikant. Die PC-Gruppe weist einen höheren Mittelwert für Pus nach Sondieren auf, dieser Unterschied erreichte jedoch nicht statistische Signifikanz (Tabelle 13).

	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
API (%)	22 ± 8	25 ± 9	0.126
PPD (mm)	4.13 ± 0.80	3.81 ± 0.79	0.279
0-3.4 (%)	44 ± 18	50 ± 18	0.293
3.6-5.4 (%)	28 ± 12	27 ± 12	0.563
5.6-6.4 (%)	13 ± 7	10 ± 5	0.406
6.6- (%)	15 ± 9	13 ± 10	0.372
CAL (mm)	4.92 ± 1.16	4.57 ± 1.08	0.443
BoP (%)	43 ± 14	45 ± 19	0.988
Pus (%)	7 ± 8	12 ± 13	0.097

Tabelle 13 Klinische Baseline-Daten beider Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.05$)

Die tiefen Referenzstellen mit SF-Entnahme unterschieden sich zur Baseline in der Anzahl der Stellen mit Pusaustritt nach Sondieren. Bei den restlichen Parametern bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 14).

	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
PPD (mm)	7.88 ± 1.12	7.76 ± 1.08	0.413
CAL (mm)	8.66 ± 1.56	8.87 ± 1.82	0.951
BoP (%)	86 ± 35	72 ± 45	0.150
Pus (%)	25 ± 44	58 ± 50	0.004
SFFR (µl/10s)	0.50 ± 0.18	0.46 ± 0.20	0.232
Calprotectin (µg/µl)	59.5 ± 83.8	84.0 ± 153.6	0.638

Tabelle 14 Klinische Baseline-Daten der tiefen Referenzstellen
(Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.05$)

Bei den flachen Referenzstellen mit SF-Entnahme bestanden zur Baseline keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 15).

	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
PPD (mm)	2.52 ± 0.72	2.23 ± 0.57	0.336
CAL (mm)	2.75 ± 1.32	3.17 ± 1.16	0.264
BoP (%)	31 ± 48	15 ± 38	0.511
Pus (%)	0 ± 0	0 ± 0	1
SFFR (µl/10s)	0.26 ± 0.21	0.23 ± 0.16	0.960
Calprotectin (µg/µl)	32.5 ± 43,5	26.7 ± 30.5	0.689

Tabelle 15 Klinische Baseline-Daten der flachen Referenzstellen
(Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.05$)

5.2 Plaqueindex

Im Zuge der Vorbehandlung wurde in beiden Gruppen eine sehr gute Mundhygiene etabliert, die sich zur Baseline nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied. Während sich in der PC-Gruppe im Verlauf keine signifikanten Veränderungen ergaben ($p=0.081$), bestand in der AM-Gruppe ein Trend zur kontinuierlichen Abnahme des API, der nach sechs Monaten mit $p=0.024$ nur knapp die statistische Signifikanz verfehlte, jedoch zu einem nach sechs Monaten signifikant niedrigeren API in der AM-Gruppe führte (Tabelle 16).

	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
Baseline (%)	22 ± 8	25 ± 9	0.126
3 Monate (%)	21 ± 8	30 ± 10	0.044
6 Monate (%)	18 ± 11	29 ± 9	0.002
p	0.024	0.081	

Tabelle 16 API beider Gruppen im Verlauf
(Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.0167$, Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.0167$)

5.3 mittlere Sondierungstiefe pro Patient

Nach drei Monaten hatte sich die mittlere Sondierungstiefe in beiden Gruppen signifikant verbessert ($p<0.001$, Tabelle 17). Die Sondierungstiefenreduktion war in der AM-Gruppe mit 1.69 ± 0.60 mm höher als in der PC-Gruppe mit 1.30 ± 0.60 mm, statistische Signifikanz wurde mit $p=0.051$ knapp verfehlt.

PPD	AM-Gruppe	PC-Gruppe
Baseline (mm)	4.13 ± 0.80	3.81 ± 0.79
3 Monate (mm)	2.45 ± 0.43	2.51 ± 0.43
p	<0.001	<0.001

Tabelle 17 mittlere PPD/Patient: Baseline / 3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Nach sechs Monaten hatte sich die AM-Gruppe weiter verbessert, während PPD in der PC-Gruppe wieder signifikant angestiegen war (Tabelle 18).

PPD	AM-Gruppe	PC-Gruppe
3 Monate (mm)	2.45 ± 0.43	2.51 ± 0.43
6 Monate (mm)	2.36 ± 0.45	2.62 ± 0.49
p	0.021*	0.013*

Tabelle 18 mittlere PPD/Patient: Baseline / 6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Aufgrund der weiteren Sondierungstiefenreduktion um 0.09 ± 0.16 mm in der AM-Gruppe und der wieder um 0.11 ± 0.16 mm angestiegenen Sondierungstiefe in der PC-Gruppe (zwischen beiden Gruppen: $p<0.001$) war die Sondierungstiefenreduktion nach sechs Monaten in der AM-Gruppe mit 1.77 ± 0.63 mm deutlich und signifikant größer als in der PC-Gruppe mit 1.20 ± 0.49 mm ($p=0.005$, Tabelle 19, Abbildung 7).

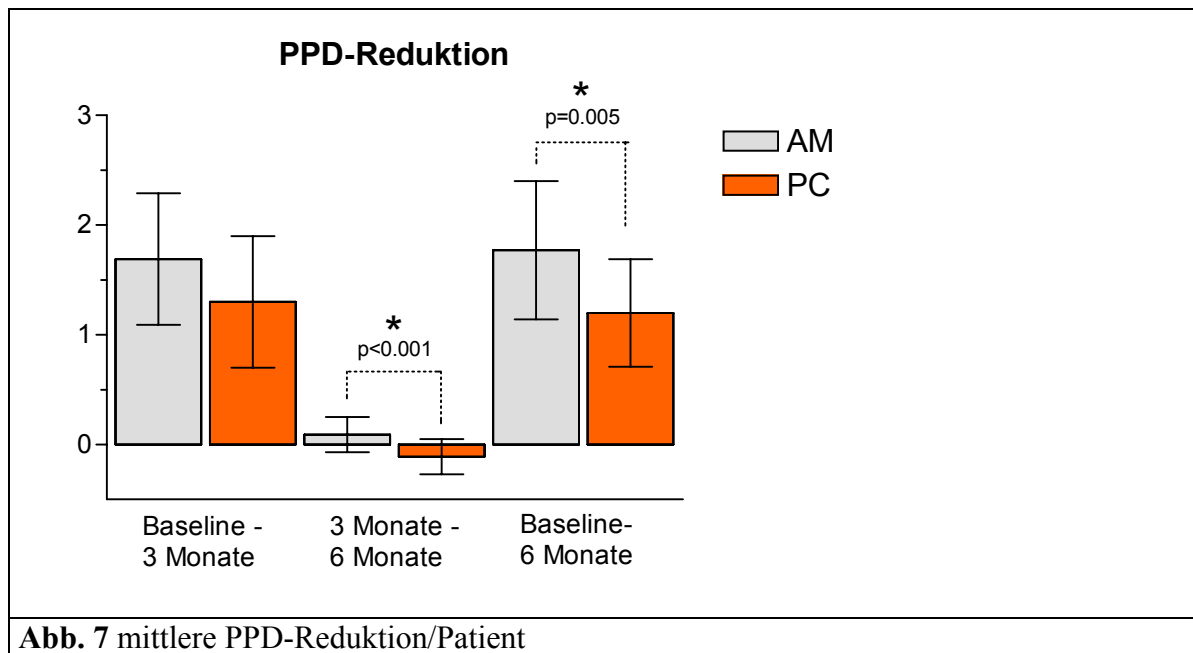


Abb. 7 mittlere PPD-Reduktion/Patient

PPD-Reduktion	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
Baseline-3 Monate (mm)	1.69 ± 0.60	1.30 ± 0.60	0.051
3 Monate-6 Monate (mm)	0.09 ± 0.16	-0.11 ± 0.16	<0.001
Baseline-6 Monate (mm)	1.77 ± 0.63	1.20 ± 0.49	0.005

Tabelle 19 mittlere PPD-Reduktion/Patient (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.0167$)

5.4 Anteile der Sondierungstiefenkategorien

Bei der Baseline-Untersuchung waren die Anteile flacher (0-3,4 mm), moderater (3,6-5,4 mm), tiefer (5,6-6,4 mm) und sehr tiefer (6,6- mm) Stellen zwischen den Gruppen gleich verteilt (Abb. 8,9).

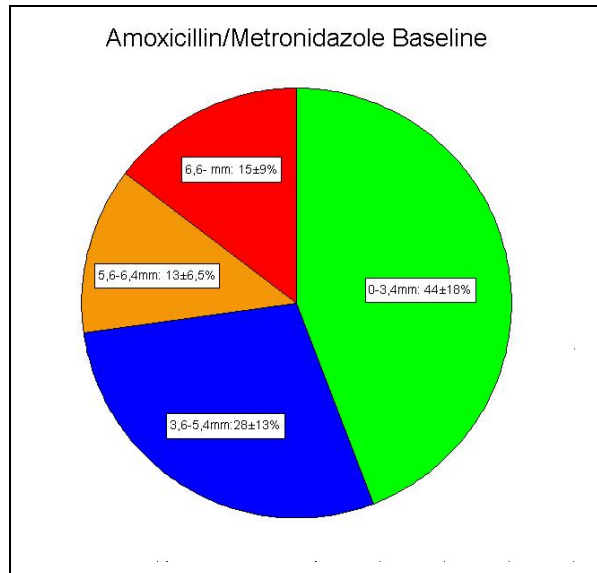


Abb. 8 PPD-Kategorien (Baseline, AM)

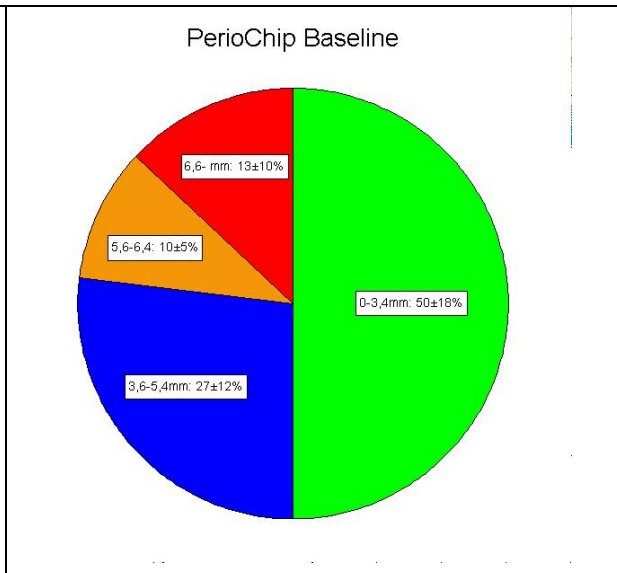


Abb. 9 PPD-Kategorien (Baseline, PC)

In beiden Gruppen hatte sich nach 3 Monaten der Anteil moderater, tiefer und sehr tiefer Stellen signifikant verringert, während sich der Anteil flacher Stellen deutlich erhöht hatte ($p < 0.005$, Abb. 10,11). Zu diesem Zeitpunkt gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p > 0.18$, Mann-Whitney-U-Test).

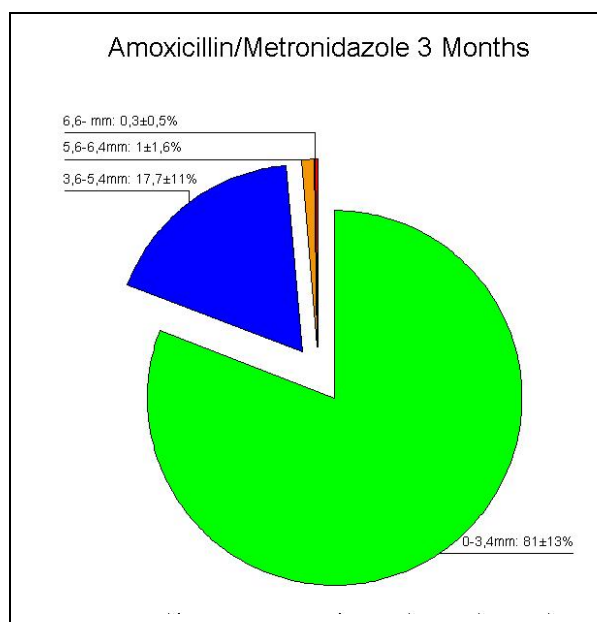


Abb. 10 PPD-Kategorien (3 Monate, AM)

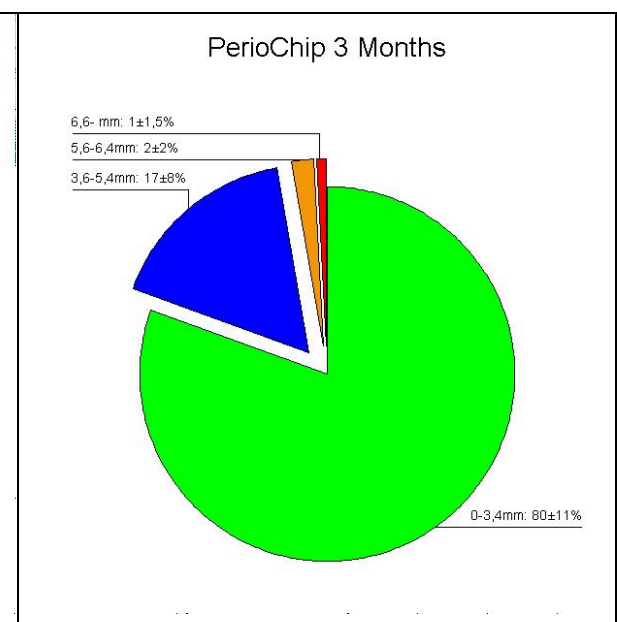
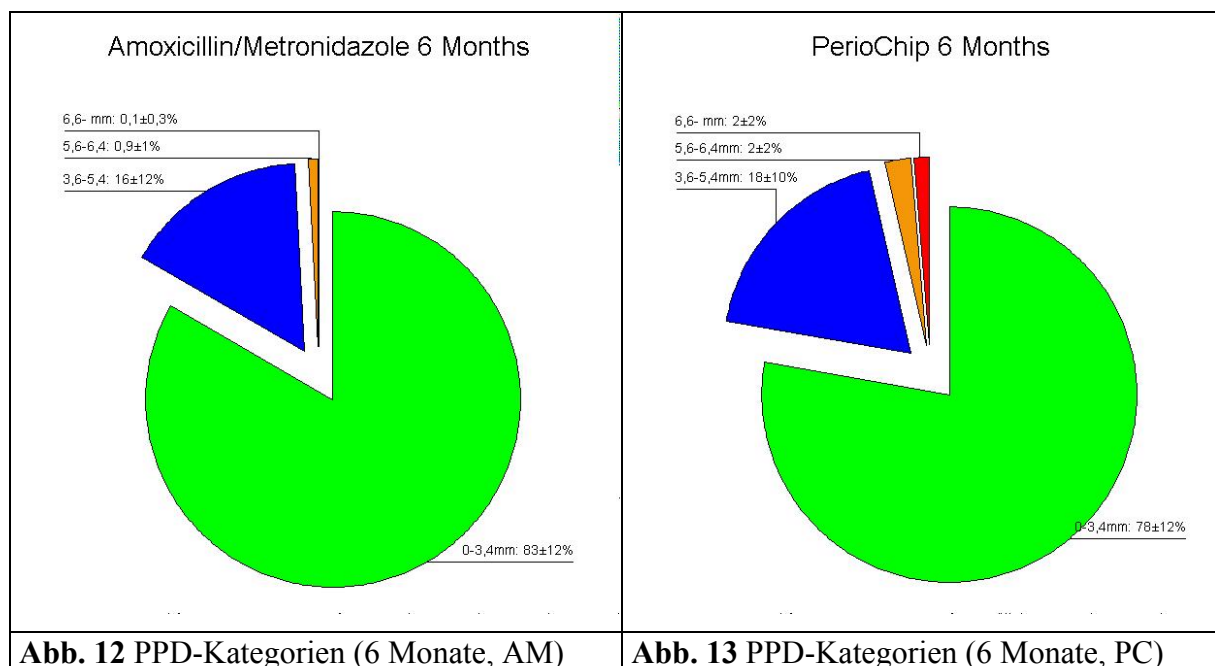


Abb. 11 PPD-Kategorien (3 Monate, PC)

In der AM-Gruppe zeigte sich nach sechs Monaten eine Stabilisierung der Sondierungstiefenverteilung, da innerhalb der Gruppe keine weitere signifikante Veränderung eingetreten war ($p>0.099$). Da sich in der PC-Gruppe der Anteil tiefer und sehr tiefer Stellen wieder erhöht hatte, gab es eine signifikante Verringerung des Anteils flacher Stellen zwischen drei und sechs Monaten ($p=0.013$). Im Vergleich zwischen den Gruppen war nach sechs Monaten der Anteil tiefer und sehr tiefer Stellen in der PC-Gruppe signifikant höher (tief: $p=0.019$; sehr tief: $p=0.007$, Abb. 12,13)



5.5 mittlerer klinischer Attachmentverlust pro Patient

Nach drei Monaten hatte sich der mittlere CAL in beiden Gruppen signifikant verringert ($p<0.0001$, Tabelle). Mit 0.89 ± 0.43 mm war der Attachmentgewinn nach drei Monaten in der AM-Gruppe größer als in der PC-Gruppe mit 0.57 ± 0.34 mm, statistische Signifikanz wurde knapp nicht erreicht ($p=0.034$, Abbildung 14, Tabelle 20).

CAL	AM-Gruppe	PC-Gruppe
Baseline (mm)	4.92 ± 1.16	4.57 ± 1.08
3 Monate (mm)	4.03 ± 1.21	4.00 ± 0.98
p	<0.001	<0.001

Tabelle 20 mittlerer CAL/Patient, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Zwischen drei und sechs Monaten verringerte sich der CAL in der AM-Gruppe weiter, während in PC-Gruppe ein leichter Attachmentverlust eintrat. Die Veränderungen innerhalb der Gruppen waren allerdings nicht signifikant (Tabelle 21).

CAL	AM-Gruppe	PC-Gruppe
3 Monate (mm)	4.03 ± 1.21	4.00 ± 0.98
6 Monate (mm)	3.99 ± 1.14	4.10 ± 0.99
p	0.760	0.223

Tabelle 21 mittlerer CAL/Patient, Baseline/6 Monate
(Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Diese geringen Veränderungen vergrößerten jedoch die Differenz zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Attachmentgewinns nach sechs Monaten, der in der AM-Gruppe 0.93 ± 0.43 mm und in der PC-Gruppe 0.47 ± 0.40 mm betrug ($p=0.006$, Abb. 14, Tabelle 22).

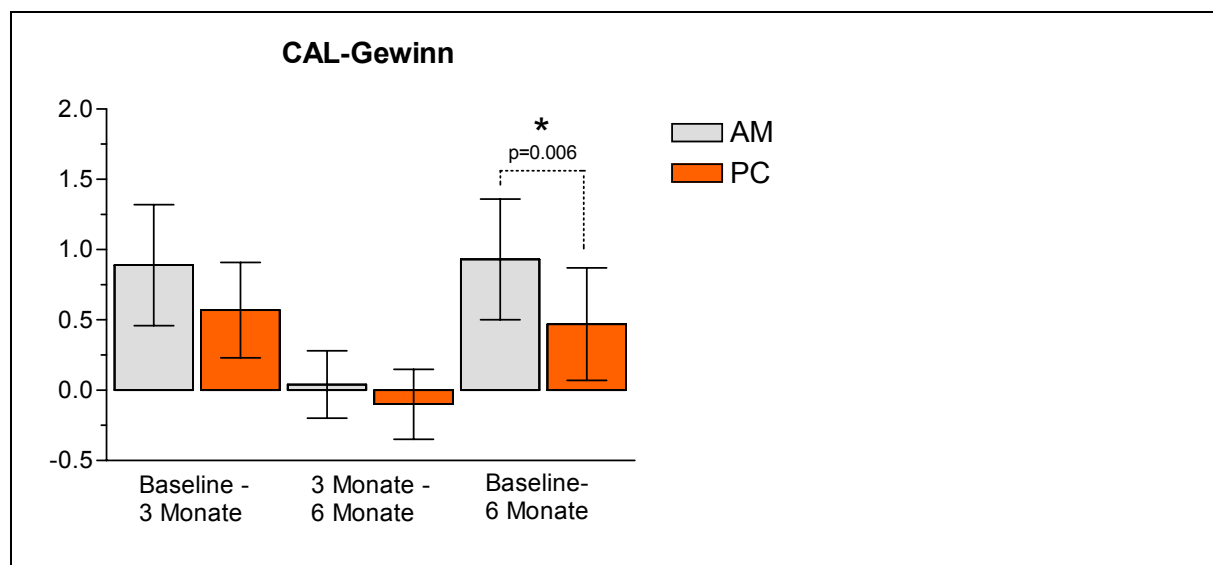


Abb. 14 mittlerer CAL-Gewinn/Patient

CAL-Gewinn	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
Baseline-3 Monate (mm)	0.89 ± 0.43	0.57 ± 0.34	0.034
3 Monate-6 Monate (mm)	0.04 ± 0.24	-0.10 ± 0.25	0.239
Baseline-6 Monate (mm)	0.93 ± 0.43	0.47 ± 0.40	0.006

Tabelle 22 mittlerer CAL-Gewinn/Patient (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.0167$)

5.6 Unterscheidung nach ein- und mehrwurzeligen Zähnen

Zur Baseline wiesen in beiden Gruppen mehrwurzelige Zähne (MW) eine höhere Sondierungstiefe und mehr Attachmentverlust auf als einwurzelige Zähne (EW) ($p < 0.001$, Tabelle 23).

	AM		PC	
	PPD	CAL	PPD	CAL
MW (mm)	4.39 ± 0.80	5.03 ± 1.02	4.07 ± 0.75	4.74 ± 1.03
EW (mm)	4.00 ± 0.97	4.87 ± 1.47	3.69 ± 0.89	4.43 ± 1.21
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Tabelle 23 PPD und CAL ein- und mehrwurzeliger Zähne, Baseline (T-Test)

5.6.1 Sondierungstiefe

Drei Monate nach der Therapie hatte sich in beiden Gruppen die mittlere Sondierungstiefe aller mehrwurzeligen und aller einwurzeligen Zähne signifikant verringert ($p < 0.001$, Tabelle 24).

	AM-Gruppe		PC-Gruppe	
PPD	MW	EW	MW	EW
Baseline (mm)	4.39 ± 0.80	4.00 ± 0.97	4.07 ± 0.75	3.69 ± 0.89
3 Monate (mm)	2.77 ± 0.57	2.30 ± 0.39	2.83 ± 0.57	2.36 ± 0.54
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Tabelle 24 mittlere PPD ein- und mehrwurzeliger Zähne, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.0125$)

Nach sechs Monaten zeigte sich in der AM-Gruppe keine weitere Veränderung bei den mehrwurzeligen Zähnen ($p=0.140$), während die mittlere Sondierungstiefe der einwurzeligen Zähne weiter signifikant zurückgegangen war ($p=0.010$, Tabelle 25, Abbildung 15).

In der PC-Gruppe zeigte sich bei den einwurzeligen Zähnen keine weitere Verbesserung ($p=0.446$). Die mittlere Sondierungstiefe der mehrwurzeligen Zähne hatte sich jedoch wieder signifikant vergrößert ($p=0.001$, Tabelle 25, Abbildung 16).

	AM-Gruppe		PC-Gruppe	
PPD	MW	EW	MW	EW
3 Monate (mm)	2.77 ± 0.57	2.30 ± 0.39	2.83 ± 0.57	2.36 ± 0.54
6 Monate (mm)	2.69 ± 0.60	2.16 ± 0.39	3.04 ± 0.65	2.43 ± 0.50
P	0.140	0.010	0.001	0.446

Tabelle 25 mittlere PPD ein- und mehrwurzeliger Zähne, 3 Monate/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.0125$)

Die Sondierungstiefenreduktion nach drei Monaten war bei einwurzeligen Zähnen in der AM-Gruppe tendenziell höher als in der PC-Gruppe, statistische Signifikanz wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht. Die Stagnation in der PC-Gruppe und die weitere Verbesserung in der AM-Gruppe führten zu einer signifikant unterschiedlichen Sondierungstiefenreduktion zwischen drei und sechs Monaten ($p=0.004$). Dadurch war auch nach sechs Monaten die Sondierungstiefenreduktion bei den einwurzeligen Zähnen in der AM-Gruppe signifikant höher als in der PC-Gruppe ($p=0.016$, Tabelle 26, Abb. 17). Bei den mehrwurzeligen Zähnen wurde ein signifikanter Unterschied nach drei Monaten zugunsten der AM-Gruppe nur knapp verfehlt ($p=0.064$). Die Stabilität in der AM-Gruppe und die deutliche und signifikante Erhöhung der Sondierungstiefe in der PC-Gruppe führten zu einer signifikant höheren Sondierungstiefenreduktion in der AM-Gruppe zwischen drei und sechs Monaten ($p<0.001$) und dadurch auch nach sechs Monaten ($p=0.001$, Tabelle 26, Abb. 17).

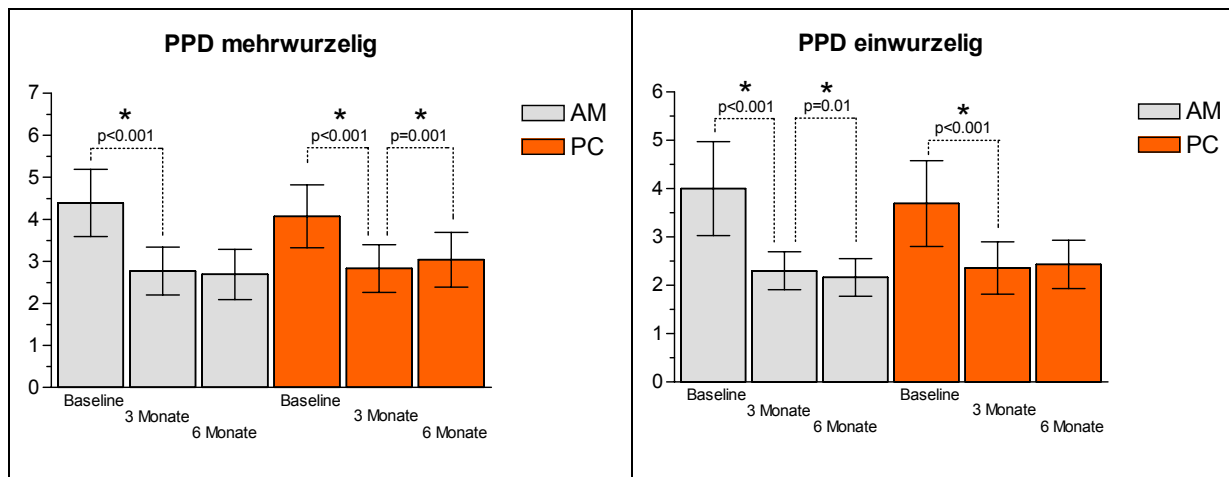


Abb. 15 mittlere PPD mehrwurzeliger Zähne

Abb. 16 mittlere PPD einwurzeliger Zähne

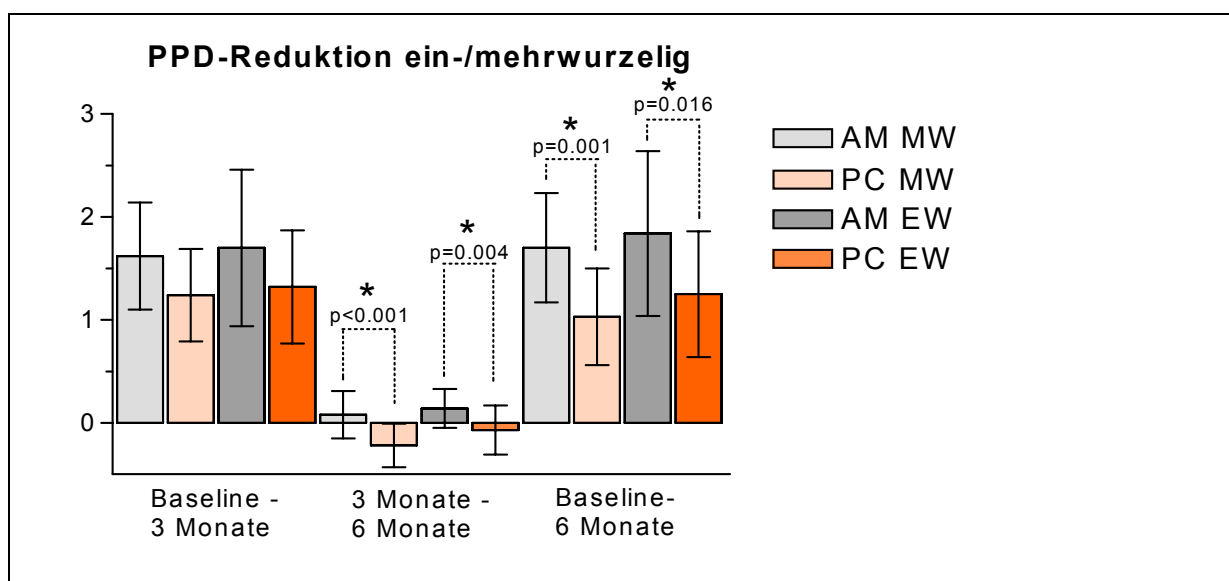


Abb. 17 PPD-Reduktion ein-/mehrwurzeliger Zähne

PPD-Reduktion	MW		EW	
	AM-Gruppe	PC-Gruppe	AM-Gruppe	PC-Gruppe
Baseline-3 Monate (mm)	1.62 ± 0.52	1.24 ± 0.45	1.70 ± 0.76	1.32 ± 0.55
	p=0.064		p=0.126	
3 Monate-6 Monate (mm)	0.08 ± 0.23	-0.22 ± 0.21	0.14 ± 0.19	-0.07 ± 0.24
	p<0.0001		p=0.004	
Baseline-6 Monate (mm)	1.70 ± 0.53	1.03 ± 0.47	1.84 ± 0.80	1.25 ± 0.61
	p=0.001		p=0.016	

Tabelle 26 PPD-Reduktion ein-/mehrwurzeliger Zähne (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.0167$)

5.6.2 klinischer Attachmentverlust

Drei Monate nach der Therapie hatte sich in beiden Gruppen der mittlere klinische Attachmentverlust aller mehrwurzeligen und aller einwurzeligen Zähne signifikant verringert ($p \leq 0.001$, Tabelle 27).

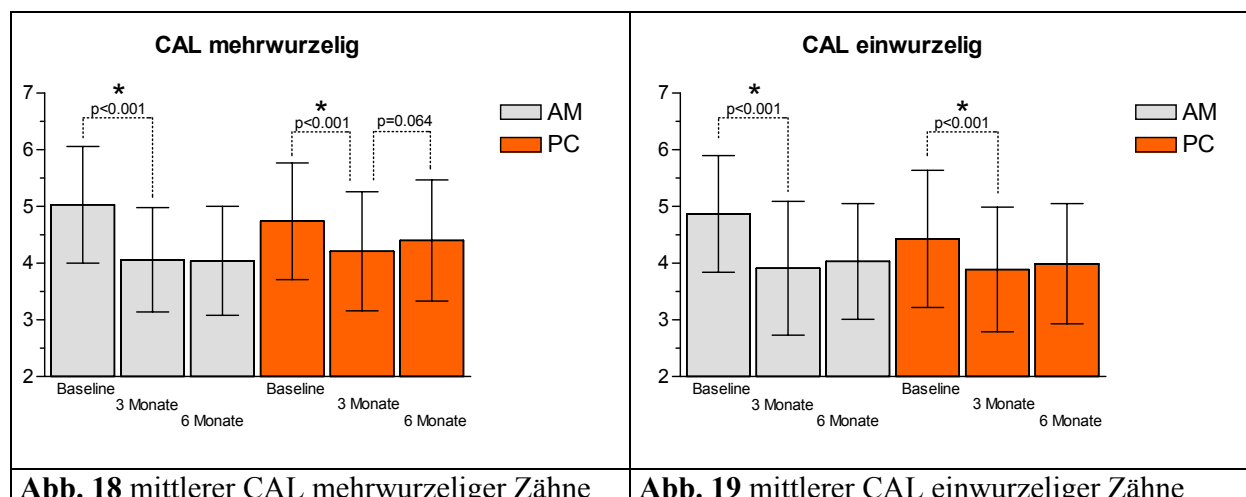
CAL	AM-Gruppe		PC-Gruppe	
	MW	EW	MW	EW
Baseline (mm)	5.03 ± 1.03	4.87 ± 1.47	4.74 ± 1.03	4.43 ± 1.21
3 Monate (mm)	4.06 ± 0.92	3.91 ± 1.18	4.21 ± 1.05	3.89 ± 1.10
p	<0.001	<0.001	0.001	<0.001

Tabelle 27 mittlerer CAL/Patient, Baseline/3 Monate
(Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.0125$)

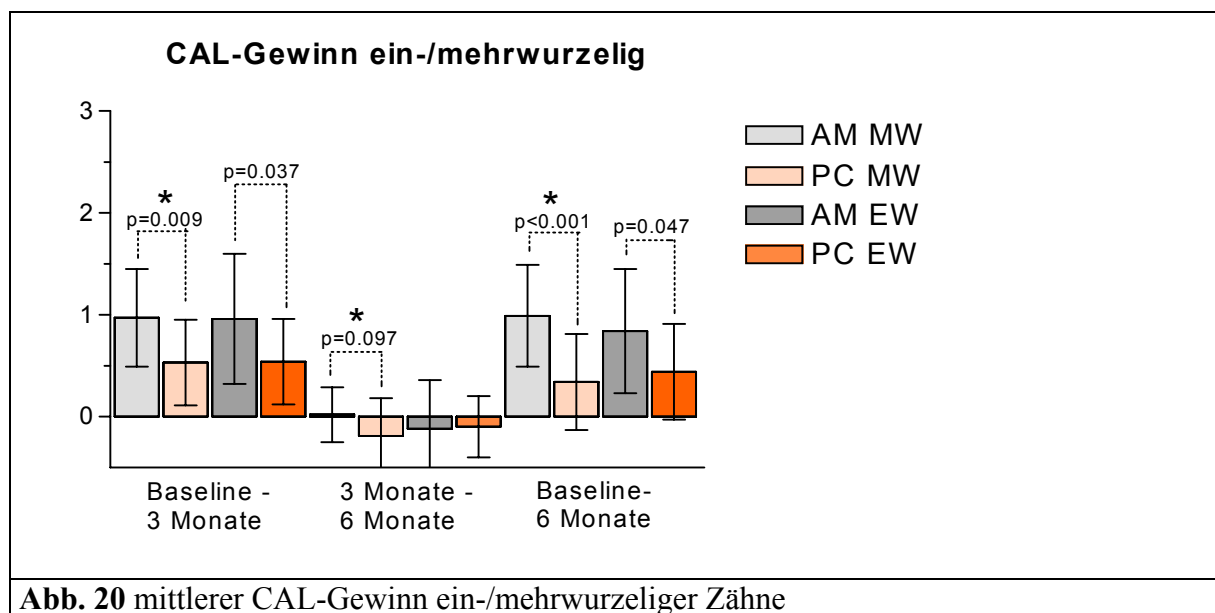
Zwischen drei und sechs Monaten konnten in keiner der Gruppen signifikante Veränderungen festgestellt werden. In der PC-Gruppe verfehlte der Attachmentverlust bei den mehrwurzeligen Zähnen die statistische Signifikanz jedoch nur knapp ($p=0.064$, Tabelle 28 Abbildungen 18,19).

CAL	AM-Gruppe		PC-Gruppe	
	MW	EW	MW	EW
3 Monate (mm)	4.06 ± 0.92	3.91 ± 1.18	4.21 ± 1.05	3.89 ± 1.10
6 Monate (mm)	4.04 ± 0.96	4.03 ± 1.02	4.40 ± 1.07	3.99 ± 1.06
p	0.811	0.344	0.061	0.184

Tabelle 28 mittlerer CAL/Patient, Baseline/3 Monate
(Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.0125$)



Der Attachmentgewinn nach drei Monaten war in der AM-Gruppe deutlich höher als in der PC-Gruppe. Während bei den einwurzeligen Zähnen mit $p=0.037$ die statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde, war die Differenz zwischen den Gruppen bei den mehrwurzeligen Zähnen deutlich signifikant ($p=0.009$, Tabelle 29). Zwischen drei und sechs Monaten erfolgte keine signifikante Veränderung bei den einwurzeligen Zähnen, so dass der Unterschied zwischen den Gruppen auch nach sechs Monaten knapp über Signifikanzniveau lag ($p=0.047$, Tabelle 29, Abbildung 20). Trotz Stabilität in der AM-Gruppe und leichtem Attachmentverlust in der PC-Gruppe zwischen drei und sechs Monaten bei den mehrwurzeligen Zähnen war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0.097$, Tabelle 28). Diese Entwicklung erhöhte jedoch die Differenz zwischen den Gruppen, so dass der Attachmentgewinn nach sechs Monaten in der AM-Gruppe bei den mehrwurzeligen Zähnen deutlich höher war als in der PC-Gruppe ($p<0.001$, Tabelle 29, Abbildung 20).



CAL-Gewinn	MW		EW	
	AM-Gruppe	PC-Gruppe	AM-Gruppe	PC-Gruppe
Baseline-3 Monate (mm)	0.97 ± 0.48	0.53 ± 0.42	0.96 ± 0.64	0.54 ± 0.42
	$p=0.009$		$p=0.037$	
3 Monate-6 Monate (mm)	0.02 ± 0.27	-0.19 ± 0.37	-0.12 ± 0.48	-0.10 ± 0.30
	$p=0.097$		$p=0.938$	
Baseline-6 Monate (mm)	0.99 ± 0.50	0.34 ± 0.47	0.84 ± 0.61	0.44 ± 0.47
	$p<0.001$		$p=0.047$	

Tabelle 29 mittlerer CAL-Gewinn ein-/mehrwurzeliger Zähne (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.0167$)

5.7 Blutung und Pus

In beiden Gruppen hatte sich nach drei Monaten der Anteil der Stellen mit positiver Sondierungsblutung (BoP) deutlich verringert ($p \leq 0.001$, Tabelle 30). Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden zu diesem Zeitpunkt nicht ($p = 0.383$, Tabelle 13).

BoP	AM	PC
Baseline (%)	43 ± 14	45 ± 19
3 Monate (%)	23 ± 8	29 ± 13
p	<0.001	0.001

Tabelle 30 mittleres BoP/Patient, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

Zwischen drei und sechs Monaten verringerte sich der Anteil der Stellen mit positiver Sondierungsblutung in beiden Gruppen geringfügig weiter, Signifikanz wurde jedoch knapp nicht erreicht (Tabelle 31).

BoP	AM	PC
3 Monate (%)	23 ± 8	29 ± 13
6 Monate (%)	19 ± 6	24 ± 10
p	0.097	0.077

Tabelle 31 mittleres BoP/Patient, 3 Monate/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

Nach sechs Monaten war der Anteil der Stellen mit positiver Sondierungsblutung in der AM-Gruppe niedriger, allerdings wurde die statistische Signifikanz knapp nicht erreicht ($p = 0.087$, Tabelle 32).

BoP	AM	PC	p
3 Monate (%)	23 ± 8	29 ± 13	0.383
6 Monate (%)	19 ± 6	24 ± 10	0.087

Tabelle 32 mittleres BoP/Patient, Baseline/6 Monate (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha = 0.025$)

In beiden Gruppen war der Anteil Pus sezernierender Stellen nach drei Monaten signifikant reduziert ($p=0.001$, Tabelle 33). Im Gegensatz zur PC-Gruppe war in der AM-Gruppe nach drei Monaten kein Pus mehr nachweisbar ($p=0.018$, Tabelle 35). Auch nach sechs Monaten zeigte die AM-Gruppe Stabilität, während in der PC-Gruppe der Anteil Pus sezernierender Stellen leicht angestiegen war (Signifikanz mit $p=0.07$ knapp verfehlt, Tabelle 34). Zwischen den Gruppen bestand somit auch nach sechs Monaten ein signifikanter Unterschied zugunsten der AM-Gruppe ($p=0.001$, Tabelle 35).

Pus	AM	PC
Baseline (%)	7 ± 8	12 ± 13
3 Monate (%)	0	0.3 ± 0.4
p	0.001	0.001

Tabelle 33 mittlerer Pus/Patient, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Pus	AM	PC
3 Monate (%)	0	0.3 ± 0.4
6 Monate (%)	0	0.9 ± 1.6
p	1	0.07

Tabelle 34 mittlerer Pus/Patient, 3 Monate/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Pus	AM	PC	p
3 Monate (%)	0 ± 0	0.3 ± 0.4	0.018
6 Monate (%)	0 ± 0	0.9 ± 1.6	0.001

Tabelle 35 mittlerer Pus/Patient, Baseline/6 Monate (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.025$)

5.8 tiefe Referenzstellen

5.8.1 Sondierungstiefe

Nach drei Monaten hatte sich die mittlere Sondierungstiefe in beiden Gruppen signifikant verbessert ($p < 0.001$, Tabelle 36). Die Sondierungstiefenreduktion war in der AM-Gruppe mit 3.87 ± 1.38 mm höher als in der PC-Gruppe mit 3.45 ± 1.30 mm, statistisch signifikant war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht ($p = 0.162$, Tabelle 38, Abbildung 22).

PPD	AM-Gruppe	PC-Gruppe
Baseline (mm)	7.88 ± 1.12	7.76 ± 1.09
3 Monate (mm)	4.01 ± 1.15	4.31 ± 1.36
p	<0.001	<0.001

Tabelle 36 mittlere PPD tiefer Referenzstellen, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

Nach sechs Monaten hatte sich die AM-Gruppe weiter verbessert, während PPD in der PC-Gruppe wieder angestiegen war, jedoch ohne Signifikanz zu erreichen (Tabelle 37, Abbildung 21).

PPD	AM-Gruppe	PC-Gruppe
3 Monate (mm)	4.01 ± 1.15	4.31 ± 1.36
6 Monate (mm)	3.67 ± 1.12	4.60 ± 1.27
P	0.024	0.115

Tabelle 37 mittlere PPD tiefer Referenzstellen, 3 Monate/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

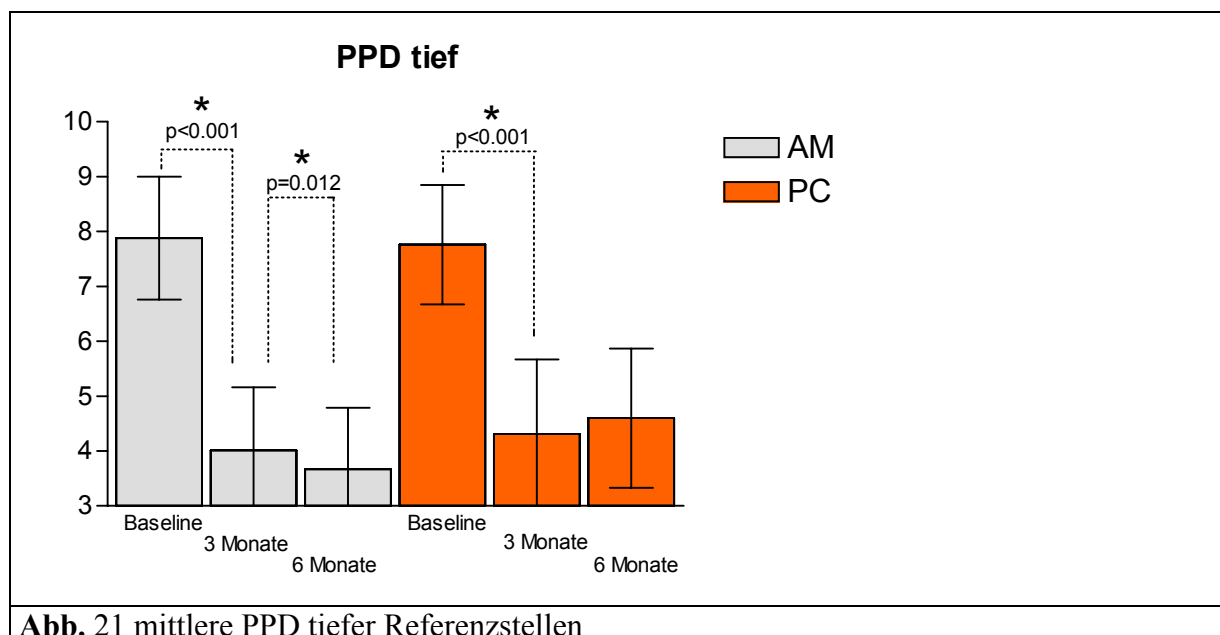


Abb. 21 mittlere PPD tiefer Referenzstellen

Aufgrund der weiteren Sondierungstiefenreduktion um 0.33 ± 0.80 mm in der AM-Gruppe und der wieder um 0.26 ± 0.88 mm angestiegenen Sondierungstiefe in der PC-Gruppe (zwischen beiden Gruppen: $p=0.007$) war die Sondierungstiefenreduktion nach sechs Monaten in der AM-Gruppe mit 4.21 ± 1.33 mm deutlich und signifikant größer als in der PC-Gruppe mit 3.11 ± 1.29 mm ($p=0.001$, Tabelle 38, Abbildung 22).

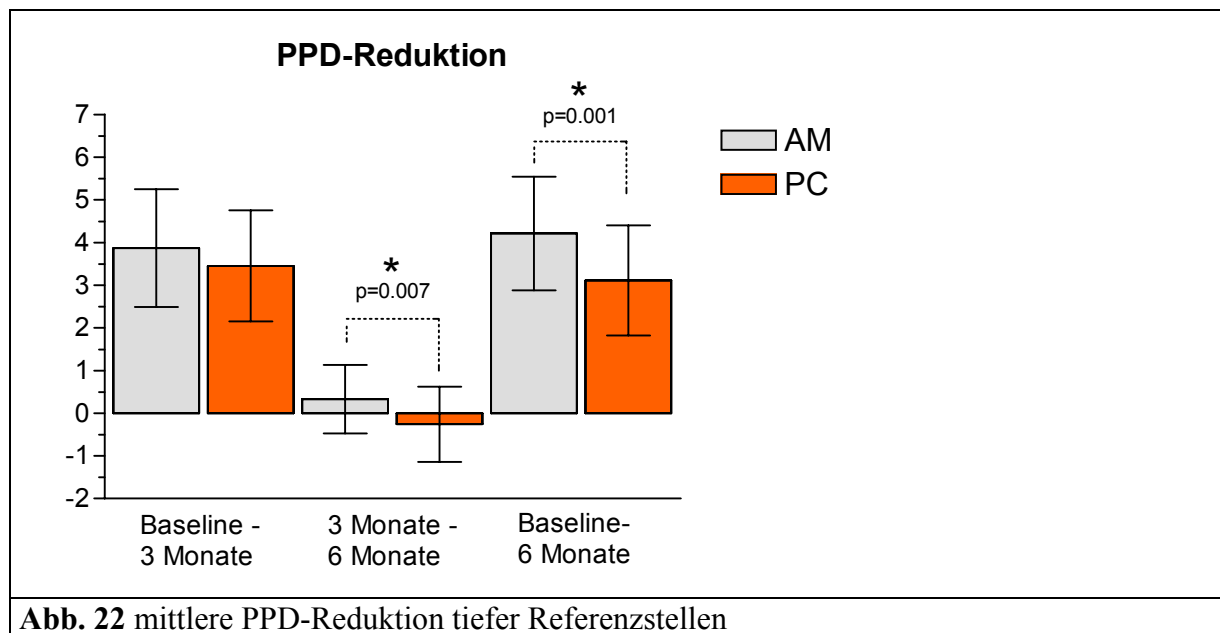


Abb. 22 mittlere PPD-Reduktion tiefer Referenzstellen

PPD-Reduktion	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
Baseline-3 Monate (mm)	3.87 ± 1.38	3.45 ± 1.30	0.162
3 Monate-6 Monate (mm)	0.33 ± 0.80	-0.26 ± 0.88	0.007
Baseline-6 Monate (mm)	4.21 ± 1.33	3.11 ± 1.29	0.001

Tabelle 38 mittlere PPD-Reduktion tiefer Referenzstellen
(Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.0167$)

5.8.2 Klinischer Attachmentverlust

Nach drei Monaten hatte sich der mittlere CAL in beiden Gruppen signifikant verringert ($p < 0.001$, Tabelle 39). Mit 2.37 ± 1.35 mm war der Attachmentgewinn nach drei Monaten in der AM-Gruppe größer als in der PC-Gruppe mit 1.96 ± 1.29 mm, statistische Signifikanz wurde zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht ($p = 0.208$, Tabelle 41, Abbildung 23, 24).

CAL	AM-Gruppe	PC-Gruppe
Baseline (mm)	8.66 ± 1.56	8.87 ± 1.82
3 Monate (mm)	6.29 ± 1.44	6.91 ± 1.95
p	<0.001	<0.001

Tabelle 39 mittlerer CAL tiefer Referenzstellen, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

Zwischen drei und sechs Monaten verringerte sich der CAL in der AM-Gruppe weiter ($p = 0.008$), während in PC-Gruppe ein leichter Attachmentverlust eintrat, der jedoch nicht signifikant war ($p = 0.176$, Tabelle 40, Abbildung 23, 24).

CAL	AM-Gruppe	PC-Gruppe
3 Monate (mm)	6.29 ± 1.44	6.91 ± 1.95
6 Monate (mm)	5.83 ± 1.73	7.11 ± 1.83
P	0.008	0.176

Tabelle 40 mittlerer CAL tiefer Referenzstellen, 3 Monate/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

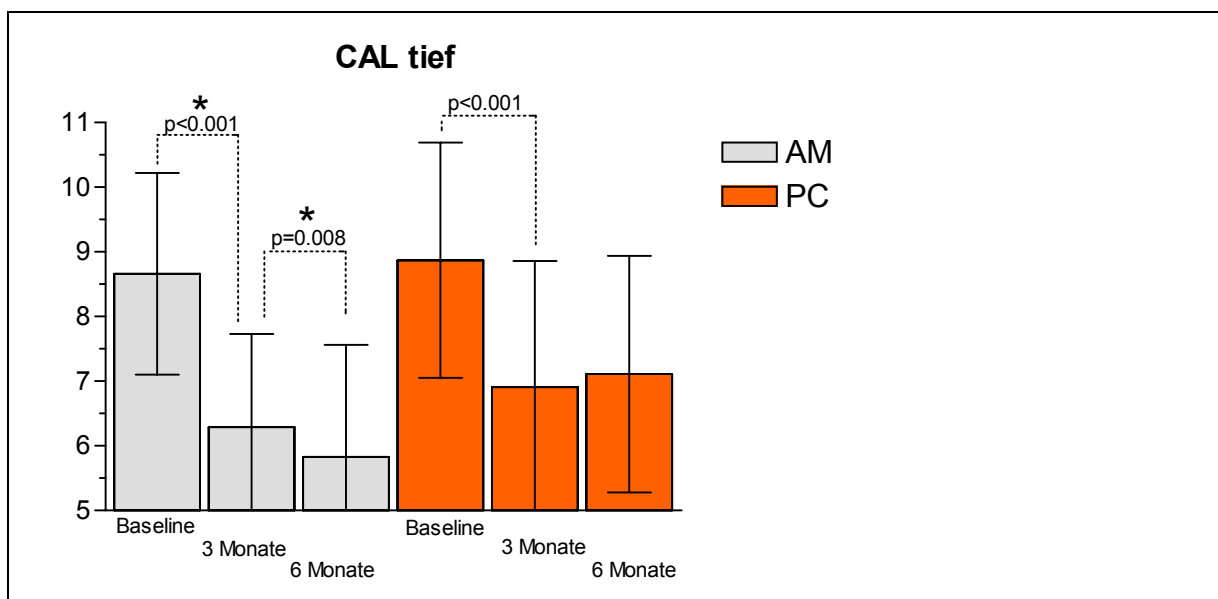
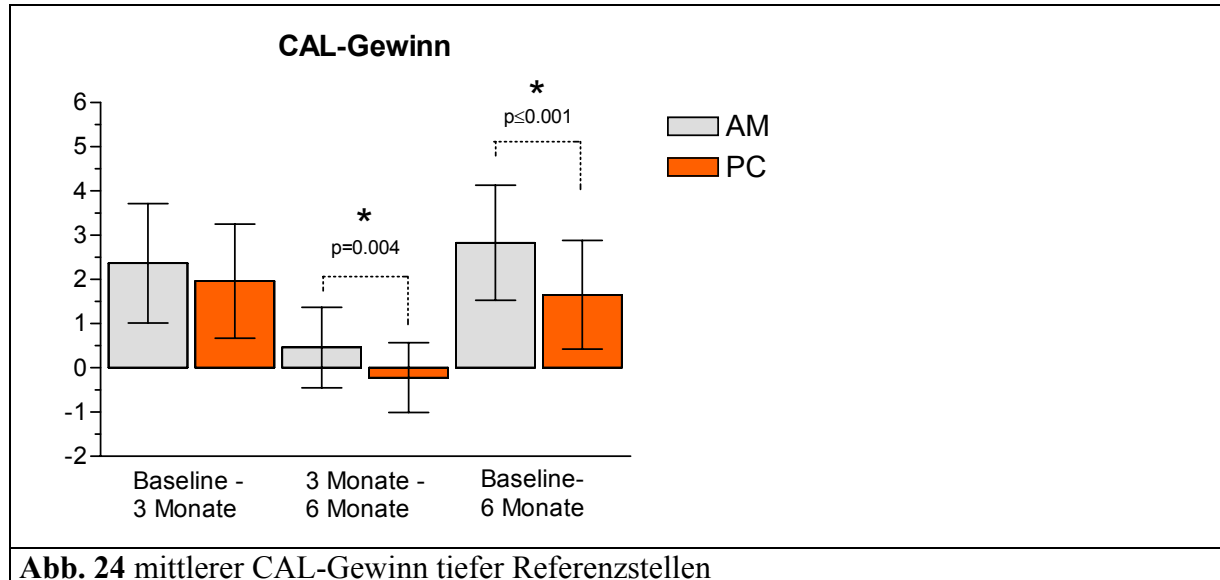


Abb. 23 mittlerer CAL tiefer Referenzstellen

Nach sechs Monaten zeigte die AM-Gruppe mit 2.83 ± 1.30 einen deutlich höheren Attachmentgewinn als die PC-Gruppe mit 1.65 ± 1.23 mm ($p < 0.001$, Tabelle 41, Abbildung 24).



CAL-Gewinn	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
Baseline-3 Monate (mm)	2.37 ± 1.35	1.96 ± 1.29	0.208
3 Monate-6 Monate (mm)	0.46 ± 0.91	-0.22 ± 0.79	0.004
Baseline-6 Monate (mm)	2.83 ± 1.30	1.65 ± 1.23	<0.001

Tabelle 41 mittlerer CAL-Gewinn tiefer Referenzstellen
(Mann-Whitney-U-Test, $\alpha = 0.0167$)

5.8.3 Blutung

In beiden Gruppen hatte sich nach drei Monaten der Anteil der Stellen mit positiver Sondierungsblutung (BoP) deutlich verringert ($p \leq 0.018$, Tabelle 42). Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden zu diesem Zeitpunkt nicht ($p = 0.337$, Tabelle 43).

BoP	AM	PC
Baseline (%)	86 ± 35	72 ± 45
3 Monate (%)	33 ± 48	44 ± 50
P	<0.001	0.018

Tabelle 42 mittleres BoP tiefer Referenzstellen, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

Zwischen drei und sechs Monaten blieb der Anteil der Stellen mit positiver Sondierungsblutung in beiden Gruppen stabil (Tabelle 43).

BoP	AM	PC
3 Monate (%)	33 ± 48	44 ± 50
6 Monate (%)	28 ± 6	45 ± 51
P	0.617	0.808

Tabelle 43 mittleres BoP tiefer Referenzstellen, 3 Monate/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

Nach sechs Monaten war der Anteil der Stellen mit positiver Sondierungsblutung in der AM-Gruppe niedriger, allerdings wurde die statistische Signifikanz nicht erreicht ($p = 0.119$, Tabelle 44).

BoP	AM	PC	p
3 Monate (%)	33 ± 48	44 ± 50	0.337
6 Monate (%)	28 ± 6	45 ± 51	0.119

Tabelle 44 mittleres BoP tiefer Referenzstellen, 3 Monate/6 Monate (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha = 0.025$)

5.8.4 Sulkusflüssigkeit-Fließrate

In beiden Gruppen hatte sich nach drei Monaten die Sulkusflüssigkeit-Fließrate (SFFR) deutlich verringert ($p < 0.001$, Tabelle 45). Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der SFFR-Reduktion bestanden zu diesem Zeitpunkt nicht ($p = 0.241$, Tabelle 48).

SFFR	AM	PC
Baseline (μl)	0.50 ± 0.18	0.46 ± 0.20
3 Monate (μl)	0.27 ± 0.13	0.29 ± 0.12
P	<0.001	<0.001

Tabelle 45 mittlere SFFR tiefer Referenzstellen, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

Zwischen drei und sechs Monaten verringerte sich die SFFR in der AM-Gruppe weiter signifikant ($p < 0.001$), während in der PC-Gruppe keine weitere Veränderung stattfand ($p = 0.824$, Tabelle 46).

SFFR	AM	PC
3 Monate (μl)	0.27 ± 0.13	0.29 ± 0.12
6 Monate (μl)	0.20 ± 0.10	0.29 ± 0.19
p	<0.001	0.824

Tabelle 46 mittlere SFFR tiefer Referenzstellen, 3 Monate/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

Beide Gruppen zeigten nach sechs Monaten eine signifikant niedrigere Sulkusflüssigkeitfließrate als zur Baseline ($p < 0.001$, Tabelle 47).

SFFR	AM	PC
Baseline (μl)	0.50 ± 0.18	0.46 ± 0.20
6 Monate (μl)	0.20 ± 0.10	0.29 ± 0.19
p	<0.001	<0.001

Tabelle 47 mittlere SFFR tiefer Referenzstellen, Baseline/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

Trotz stetiger signifikanter Verbesserung in der AM-Gruppe waren die Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der SFFR-Reduktion drei und sechs Monate nach der Therapie grenzwertig nicht signifikant. Die statistische Signifikanz wurde aufgrund der hohen Standardabweichungen knapp verfehlt (Tabelle 48).

SFFR-Reduktion	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
Baseline-3 Monate (μl)	0.23 ± 0.17	0.18 ± 0.18	0.241
3 Monate-6 Monate (μl)	0.07 ± 0.10	0 ± 0.13	0.022
Baseline-6 Monate (μl)	0.30 ± 0.18	0.18 ± 0.24	0.039

Tabelle 48 mittlere SFFR-Reduktion tiefer Referenzstellen
(Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.0167$)

5.8.5 Calprotectin

Auch die Calprotectin-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit der tiefen Referenzstellen hatte sich nach drei Monaten in beiden Gruppen deutlich verringert ($p \leq 0.004$, Tabelle 49). Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Calprotectin-Reduktion bestanden zu diesem Zeitpunkt nicht ($p=0.501$, Tabelle 52).

Calprotectin	AM	PC
Baseline ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	59.5 ± 83.8	84.0 ± 153.6
3 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	23.0 ± 20.8	42.8 ± 60.2
p	0.001	0.004

Tabelle 49 Calprotectin-Konzentration tiefer Referenzstellen, Baseline/3 Monate
(Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Zwischen drei und sechs Monaten verringerte sich die Calprotectin-Konzentration weder in der AM-Gruppe noch in der PC-Gruppe weiter signifikant ($p > 0.824$, Tabelle 50).

Calprotectin	AM	PC
3 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	23.0 ± 20.8	42.8 ± 60.2
6 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	19.9 ± 17.4	40.5 ± 63.2
p	0.934	0.824

Tabelle 50 Calprotectin-Konzentration tiefer Referenzstellen, 3 Monate/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

In beiden Gruppen war die Calprotectin-Konzentration nach sechs Monaten signifikant niedriger als zur Baseline ($p \leq 0.012$, Tabelle 51).

Calprotectin	AM	PC
Baseline ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	59.5 ± 83.8	84.0 ± 153.6
6 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	19.9 ± 17.4	40.5 ± 63.2
p	0.004	0.012

Tabelle 51 Calprotectin-Konzentration tiefer Referenzstellen, Baseline/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

Hinsichtlich der Calprotectin-Reduktion gab es weder nach drei noch nach sechs Monaten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. ($p \geq 0.501$, Tabelle 52).

Calprotectin-Reduktion	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
Baseline-3 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	36.0 ± 78.9	53.2 ± 160.7	0.501
3 Monate-6 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	3.6 ± 26.4	-3.3 ± 83.8	0.932
Baseline-6 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	40.8 ± 86.2	50.6 ± 162.7	0.744

Tabelle 52 Reduktion der Calprotectin-Konzentration tiefer Referenzstellen (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha = 0.0167$)

5.9 Flache Referenzstellen

5.9.1 Sondierungstiefe

Nach drei Monaten hatte sich die mittlere Sondierungstiefe in beiden Gruppen leicht verringert. Die Reduktion war in der PC-Gruppe signifikant ($p=0.007$), während in der AM-Gruppe die statistische Signifikanz grenzwertig blieb ($p=0.032$, Tabelle 53).

PPD	AM-Gruppe	PC-Gruppe
Baseline (mm)	2.52 ± 0.72	2.23 ± 0.57
3 Monate (mm)	2.05 ± 0.79	1.88 ± 0.43
p	0.032	0.007

Tabelle 53 mittlere PPD flacher Referenzstellen, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Nach sechs Monaten hatte sich PPD in der AM-Gruppe weiter verringert, während PPD in der PC-Gruppe wieder angestiegen war. Beide Veränderungen erreichten jedoch nicht statistische Signifikanz (Tabelle 54) für den Zeitraum zwischen drei und sechs Monaten.

PPD	AM-Gruppe	PC-Gruppe
3 Monate (mm)	2.05 ± 0.79	1.88 ± 0.43
6 Monate (mm)	1.97 ± 0.80	2.12 ± 0.63
p	0.435	0.089

Tabelle 54 mittlere PPD flacher Referenzstellen, 3 Monate/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Während die Sondierungstiefe in der PC-Gruppe nach sechs Monaten wieder Baseline-Niveau erreichte, wies die AM-Gruppe zu diesem Zeitpunkt eine signifikant niedrigere Sondierungstiefe als zur Baseline auf (Tabelle 55).

PPD	AM-Gruppe	PC-Gruppe
Baseline (mm)	2.52 ± 0.72	2.23 ± 0.57
6 Monate (mm)	1.97 ± 0.80	2.12 ± 0.63
p	0.013	0.501

Tabelle 55 mittlere PPD flacher Referenzstellen, Baseline/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

5.9.2 Klinischer Attachmentverlust

Zu keinem Zeitpunkt gab es innerhalb einer Gruppe oder zwischen den Gruppen statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des klinischen Attachmentlevels der flachen Referenzstellen (Tabelle 56).

CAL	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
Baseline (mm)	2.75 ± 1.32	3.17 ± 1.16	0.264
3 Monate (mm)	3.02 ± 1.50	2.97 ± 1.25	0.801
6 Monate (mm)	2.94 ± 1.33	3.11 ± 1.32	0.840

Tabelle 56 mittlerer CAL flacher Referenzstellen (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.0167$)

5.9.3 Blutung

Während der Anteil der Stellen mit positiver Sondierungsblutung (BoP) nach drei Monaten in der AM-Gruppe gleich geblieben war ($p=1$, Tabelle 56), hatte er sich in der PC-Gruppe signifikant vergrößert ($p=0.014$, Tabelle 57).

BoP	AM	PC
Baseline (%)	31 ± 48	15 ± 38
3 Monate (%)	31 ± 48	62 ± 51
p	1	0.014

Tabelle 57 mittleres BoP flacher Referenzstellen, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Zwischen drei und sechs Monaten fand in der AM-Gruppe weiterhin keine signifikante Veränderung statt ($p=0.655$, Tabelle 58). In der PC-Gruppe reduzierte sich der Wert wieder deutlich, statistische Signifikanz wurde jedoch mit $p=0.059$ knapp verfehlt (Tabelle 58).

BoP	AM	PC
3 Monate (%)	31 ± 48	62 ± 51
6 Monate (%)	23 ± 44	23 ± 44
p	0.655	0.059

Tabelle 58 mittleres BoP flacher Referenzstellen, 3 Monate/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Trotz der Veränderungen innerhalb der PC-Gruppe gab es im Vergleich beider Gruppen zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 59).

BoP	AM	PC	p
3 Monate (%)	31 ± 48	62 ± 51	0.186
6 Monate (%)	23 ± 44	23 ± 44	1

Tabelle 59 mittleres BoP flacher Referenzstellen, Baseline/6 Monate (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha=0.025$)

5.9.4 Sulkusflüssigkeit-Fließrate

In beiden Gruppen hatte sich nach drei Monaten die Sulkusflüssigkeit-Fließrate (SFFR) geringfügig verringert, die Unterschiede erreichten jedoch nicht statistische Signifikanz ($p \geq 0.039$, Tabelle 60).

SFFR	AM	PC
Baseline (µl)	0.26 ± 0.21	0.23 ± 0.16
3 Monate (µl)	0.18 ± 0.10	0.13 ± 0.10
p	0.195	0.039

Tabelle 60 mittlere SFFR flacher Referenzstellen, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Zwischen drei und sechs Monaten verringerte sich die SFFR in der AM-Gruppe signifikant ($p=0.004$, Tabelle 61), während in der PC-Gruppe keine weitere Veränderung stattfand ($p=0.528$, Tabelle 61).

SFFR	AM	PC
3 Monate (µl)	0.18 ± 0.10	0.13 ± 0.10
6 Monate (µl)	0.11 ± 0.06	0.15 ± 0.10
p	0.004	0.528

Tabelle 61 mittlere SFFR flacher Referenzstellen, 3 Monate/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Diese Entwicklung resultierte in einer signifikant niedrigeren Sulkusflüssigkeitsfließrate in der AM-Gruppe nach sechs Monaten ($p=0.006$), während in der PC-Gruppe kein Unterschied zur Baseline bestand ($p=0.039$, Tabelle 62)

SFFR	AM	PC
Baseline (μl)	0.26 ± 0.21	0.23 ± 0.16
6 Monate (μl)	0.11 ± 0.06	0.15 ± 0.10
p	0.006	0.039

Tabelle 62 mittlere SFFR flacher Referenzstellen, Baseline/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

5.9.5 Calprotectin

Die Calprotectin-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit der flachen Referenzstellen zeigte in keiner der Gruppen signifikante Veränderungen nach drei Monaten ($p \geq 0.594$, Tabelle 63).

Calprotectin	AM	PC
Baseline ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	32.5 ± 43.5	26.7 ± 30.5
3 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	24.1 ± 19.5	24.8 ± 17.6
p	0.972	0.594

Tabelle 63 mittlere Calprotectin-Konzentration flacher Referenzstellen, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Zwischen drei und sechs Monaten veränderte sich die Calprotectin-Konzentration weder in der AM-Gruppe noch in der PC-Gruppe signifikant ($p \geq 0.754$, Tabelle 64).

Calprotectin	AM	PC
3 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	24.1 ± 19.5	24.8 ± 17.6
6 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	29.9 ± 27.7	37.4 ± 67.9
p	0.934	0.754

Tabelle 64 mittlere Calprotectin-Konzentration flacher Referenzstellen, Baseline/3 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha=0.025$)

Auch beim Vergleich der Baseline-Werte mit der Calprotectin-Konzentration nach sechs Monaten konnte keine signifikante Veränderung innerhalb der Gruppen festgestellt werden ($p > 0.05$, Tabelle 65).

Calprotectin	AM	PC
Baseline ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	32.5 ± 43.5	26.7 ± 30.5
6 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	29.9 ± 27.7	37.4 ± 67.9
p	0.695	0.937

Tabelle 65 mittlere Calprotectin-Konzentration flacher Referenzstellen, Baseline/6 Monate (Wilcoxon Rangsummentest, $\alpha = 0.025$)

Hinsichtlich der Calprotectin-Reduktion gab es weder nach drei noch nach sechs Monaten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. ($p \geq 0.630$, Tabelle 66).

Calprotectin-Reduktion	AM-Gruppe	PC-Gruppe	p
Baseline-3 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	8.4 ± 41.8	1.9 ± 34.3	0.910
3 Monate-6 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	-5.8 ± 34.4	-12.6 ± 55.6	0.887
Baseline-6 Monate ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	2.6 ± 58.1	-10.7 ± 76.8	0.630

Tabelle 66 Reduktion der Calprotectin-Konzentration flacher Referenzstellen (Mann-Whitney-U-Test, $\alpha = 0.0167$)

6. Diskussion

6.1 Patienten

Nur wenige prospektive und kontrollierte Studien untersuchen den Effekt der antimikrobiellen Zusatzmedikation in der Therapie speziell der gAP. Zur Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vier prospektive Fallserien (Buchmann et al., 2002b; Buchmann et al., 2002c; Gunsolley et al., 1994; Kamma, Nakou & Mitsis, 2000) und vier prospektive, randomisierte und verblindete klinische Studien zur Therapie der gAP herangezogen (Christan, 2002; Mongardini et al., 1999; Purucker et al., 2001; Sigusch et al., 2001a). Die Wirksamkeit von Amoxizillin/Metronidazol in der Therapie der gAP wurde bisher in einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie nicht untersucht. Lediglich zur Chronischen Parodontitis liegen drei entsprechende Studien ausreichender Qualität vor (Berglundh et al., 1998; Rooney et al., 2002; Winkel et al., 2001). Aufgrund der niedrigen Prävalenz der gAP weisen Therapiestudien zu dieser Parodontitisform allgemein niedrige Patientenzahlen auf. Mit 18 Patienten/Gruppe wird die Patientenzahl der vorliegenden Studie nur von der Fallserie von Kamma et al. übertroffen (30 Patienten), während in den übrigen Studien Fallzahlen zwischen acht und 17 Patienten/Gruppe erreicht wurden (Tabelle 67). Das durchschnittliche Alter der Patienten aller erwähnten gAP-Studien beträgt 35 ± 2.5 Jahre. Der Altersdurchschnitt von 36 ± 5 Jahren für die AM-Gruppe und von 35 ± 6 Jahren für die PC-Gruppe zeigt die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen. Aufgrund der nicht standardisierten Datenerhebung und -verarbeitung der Studien ist eine Einordnung der klinischen Baseline-Werte erschwert. Die Verwendung von starren Parodontalsonden oder druckkalibrierten Sonden mit Kalibrierungen von 0.25 N bis hin zu 0.75 N erschwert die Vergleichbarkeit der PPD- und CAL-Messungen (Perry et al., 1994). Unterschiedlich genaue Skalierungen sowie das Ablesen und Runden des Wertes zum vollen Millimeter erhöhen den Messfehler konventioneller Sonden gegenüber elektronischen und druckkalibrierten Parodontalsonden noch zusätzlich. Tabelle 67 zeigt die mittlere PPD/Patient, den mittleren CAL/Patient, die Proportionen tiefer und flacher Stellen sowie die Prävalenz von Pus und BoP bei den Untersuchungen zur gAP, soweit diese Daten den Publikationen zu entnehmen sind. Die verwendeten Parodontalsonden, deren eventuelle Kalibrierung und eine Verblindung der Untersucher werden zusätzlich angegeben. Tabelle 68 enthält die gleichen Angaben aus Untersuchungen der Anwendung von Amoxizillin/Metronidazol bei Patienten mit Chronischer Parodontitis. Die Tabellen 69 und 70 zeigen die Baseline-Daten tiefer Referenzstellen der unterschiedlichen Studien.

	Sonde; Ablesung	Druck- Kalibrierung	Untersucher	n	Alter	PPD	CAL	BoP %	Pus %	% PPD 0-3 mm	% PPD 6mm -
AM	Florida Probe 0.2 mm, elektron.	0.25 N	1 verblindet	18	36 ± 5	4.13 ± 0.80	4.92 ± 1.16	43 ± 14	7 ± 8	44 ± 18	28 ± 8
PC	Florida Probe 0.2 mm, elektron.	0.25 N	1 verblindet	18	35 ± 6	3.81 ± 0.79	4.57 ± 1.08	45 ± 19	12 ± 13	50 ± 18	23 ± 7
Purucker,2001* Actisite	Florida Probe 0.2 mm, elektron.	0.25 N	1 verblindet	15	32 20 - 40	6.2 ± 1.5	- (RAL)	87 ± ?	-	-	-
Purucker,2001* Augmentan	Florida Probe 0.2 mm, elektron.	0.25 N	1 verblindet	13	32 20 - 40	6.5 ± 1.4	- (RAL)	77 ± ?	-	-	-
Gunsolley,1994 PA-Chirurgie	Loma Linda 1 mm, visuell	-	2	23	29 ± 1.6	4.12 ± 0.05	2.94 ± 0.05	- (PBI)	11 ± 1	46 ± ?	14 ± ?
Sigus,2001a Kontrolle	mm-Skalierung 1 mm, visuell	-	2 verblindet	10	32 ± ?	5.5 ± 0.74	6.0 ± 0.91	- (PBI)	11 ± ?	-	-
Sigus,2001a Doxzyklin	mm-Skalierung 1 mm, visuell	-	2 verblindet	12	32 ± ?	5.4 ± 0.59	5.9 ± 1.03	- (PBI)	11 ± ?	-	-
Sigus,2001a Clindamycin	mm-Skalierung 1 mm, visuell	-	2 verblindet	11	32 ± ?	5.6 ± 0.77	6.4 ± 0.83	- (PBI)	13 ± ?	-	-
Sigus,2001a Metronidazol	mm-Skalierung 1 mm, visuell	-	2 verblindet	15	32 ± ?	5.8 ± 1.00	6.0 ± 0.74	- (PBI)	13 ± ?	-	-
Kamma,2000 Ornidazol	Williams Probe 1 mm, visuell	-	1	30	31 ± 3	-	-	-	-	-	-
Mongardini, 1999; FMD	Merrit B 0.5 mm, visuell	-	2 1 verblindet	8	34 ± 6	5.8 ± 1.0	-	86 ± 14	-	-	37 ± 18
Mongardini, 1999;Kontrolle	Merrit B 0.5 mm, visuell	-	2 1 verblindet	8	35 ± 8	5.0 ± 0.5	-	74 ± 30	-	-	26 ± 7
Christan,2002 Doxzyklin	Florida Probe 0.2 mm, elektron.	0.25 N	1 verblindet	16	34 32 – 37	5.1 4.6 - 5.6	- (RAL)	34 23 - 48	17 10 - 23	27 20 - 42	30 24 - 54
Christan,2002 AM	Florida Probe 0.2 mm, elektron.	0.25 N	1 verblindet	17	36 34 – 40	4.9 4.5 - 5.7	- (RAL)	37 28 - 46	12 7 - 21	39 13 - 50	30 20 - 46
Buchmann, 2002b; AM	„3-3-2-3 mm“ 1 mm, visuell	-	1	14	40 ± 8	-	-	-	-	-	-
Buchmann, 2002c; AM	„3-3-2-3 mm“ 1 mm, visuell	-	1	13	37 ± 7	-	-	-	-	-	-

Tabelle 67 gAP: Baseline-Mittelwerte/Patient (* 4 Referenzzähne/Patient)

	Sonde; Ablesung	Druck- Kalibrierung	Untersucher	n	Alter	PPD	CAL	BoP %	Pus %	% PPD 0-3 mm	% PPD 6mm -
Berglundh,1998 AM	? gerundet, visuell	-	?	8	35 - 58	4.8 ± 0.7	- (RAL)	72 ± 15	-	38 ± ?	35 ± ?
Berglundh,1998 Placebo	? gerundet, visuell	-	?	8	35 - 58	4.5 ± 0.8	- (RAL)	71 ± 8	-	35 ± ?	35 ± ?
Rooney,2002 AM	Williams-Probe 1 mm, visuell	-	? verblindet	15	20 - 45	-	-	63 ± 17	19 ± 13	63 ± 15	16 ± 12
Rooney,2002 Metronidazol	Williams-Probe 1 mm, visuell	-	? verblindet	16	20 - 45	-	-	62 ± 10	27 ± 14	60 ± 13	16 ± 7
Rooney,2002 Amoxizillin	Williams-Probe 1 mm, visuell	-	? verblindet	16	20 - 45	-	-	62 ± 15	26 ± 20	64 ± 15	15 ± 11
Rooney,2002 Placebo	Williams-Probe 1 mm, visuell	-	? verblindet	15	20 - 45	-	-	66 ± 16	29 ± 18	54 ± 18	19 ± 11
Winkel,2001 AM	Brodontic-Probe 0.5 mm, visuell	0.75 N	1 verblindet	23	45 32 - 63	4.4 ± 0.6	3.9 ± 1.1	-	-	-	-
Winkel,2001 Placebo	Brodontic-Probe 0.5 mm, visuell	0.75 N	1 verblindet	26	40 28 - 55	4.4 ± 0.5	4.0 ± 1.3	-	-	-	-

Tabelle 68 Chronische Parodontitis: Baseline-Mittelwerte/Patient

	Sites/Patienten	PPD	CAL	BoP	Pus
AM	36/18	7.88 ± 1.12	8.66 ± 1.56	86 ± 35	25 ± 44
PC	36/18	7.76 ± 1.08	8.87 ± 1.82	72 ± 45	58 ± 50
Purucker,2001 Actisite	-	-	-	-	-
Purucker,2001 Augmentan	-	-	-	-	-
Gunsolley,1994 PA-Chirurgie	184/23	6.1 ± 0.22	4.43 ± 0.18	- (PBI)	0
Kamma,2000 Ornidazol	120/30	7.5 ± 1.3	8.7 ± 1.4	- (PBI)	-
Sigus,2001 Kontrolle	160/10	8.1 ± 0.93	9.0 ± 0.98	-	-
Sigus,2001 Doxzyklin	192/12	7.8 ± 1.12	9.6 ± 1.10	-	-
Sigus,2001 Clindamycin	176/11	8.0 ± 1.00	9.9 ± 1.23	-	-
Sigus,2001 Metronidazol	240/15	7.6 ± 0.96	9.2 ± 0.96	-	-
Mongardini,1999 FMD/Kontrolle	-	-	-	-	-
Buchmann,2002b AM	108/14	6.3 ± 1.1	7.4 ± 1.4	-	-
Buchmann,2002c AM	100/13	-	7.85 ± 1.1	-	-

Tabelle 69 gAP: Baseline-Werte tiefer Referenzstellen

	Sites/Patienten	PPD	CAL	BoP	Pus
Berglundh,1998 AM/Placebo	-	-	-	-	-
Rooney,2002 AM/M/A/P	-	-	-	-	-
Winkel,2001 AM	23/23	7.8 ± 0.9	7.4 ± 1.1	-	-
Winkel,2001 P	26/26	8.1 ± 1.2	7.7 ± 1.8	-	-

Tabelle 70 Chronische Parodontitis: Baseline-Werte tiefer Referenzstellen

6.2 Plaqueindex

Die langfristige Aufrechterhaltung guter Mundhygiene stellt eine Grundvoraussetzung einer erfolgreichen Parodontalbehandlung dar (Axelsson & Lindhe, 1981a; Axelsson & Lindhe, 1981b; Axelsson, Lindhe & Nystrom, 1991). Nach der Vorbehandlung wiesen beide Gruppen mit $22 \pm 8 \%$ (AM) und $25 \pm 9 \%$ (PC) niedrige API-Werte auf, die sich nicht signifikant unterschieden. Der Verlauf in den beiden Gruppen spiegelt eine konstant gute Mundhygiene der Studienpatienten und die Effektivität des Recallprogramms hinsichtlich der Remotivation und Instruktion wider. Während der API in der PC-Gruppe mit $30 \pm 10 \%$ nach drei Monaten und $29 \pm 9 \%$ nach sechs Monaten auf guten Werten stagnierte ($p > 0.05$), bestand in der AM-Gruppe mit $21 \pm 8 \%$ nach drei und $18 \pm 11 \%$ nach sechs Monaten ein Trend zur kontinuierlichen Verbesserung des API ($p = 0.024$). Nach sechs Monaten war der API in der AM-Gruppe schließlich signifikant niedriger als in der PC-Gruppe ($p = 0.002$).

In zahlreichen klinischen Studien wurde keine langfristige signifikante Wirkung verschiedener systemischer Antibiotika auf die supragingivale Plaque beobachtet (Übersicht: Slots & Ting, 2002). Die Testgruppen mit der Kombination Amoxizillin/Metronidazol zeigten jedoch in dieser und einer weiteren Untersuchung sechs Monate nach der Medikation einen signifikant niedrigeren Plaqueindex als die jeweilige Vergleichsgruppe mit PC bzw. Doxyzyklin (Christan, 2002). Bei einem Vergleich der systemischen Verabreichung von entweder Amoxizillin oder Metronidazol wies die Amoxizillin-Gruppe nach einem Jahr einen signifikant niedrigeren Plaqueindex als die Metronidazol-Gruppe auf. Vor allem die Prävalenz von *Actinomyces*- und „yellow complex“-Spezies wurde durch Amoxizillin langfristig reduziert, wodurch die bessere Wirkung auf die supragingivale Plaque zumindest teilweise erklärt werden könnte (Feres et al., 2001). Neben einer zufällig besseren Mundhygiene kommt somit auch eine Wirkung des Amoxizillins auf die supragingivale Plaque als Ursache des in der AM-Gruppe signifikant besseren API in Betracht.

6.3 Sondierungstiefe

Drei Monate nach der Therapie zeigten beide Gruppen mit 1.30 ± 0.60 mm (PC) und 1.69 ± 0.60 mm eine signifikante Reduktion der mittleren Sondierungstiefe pro Patient, wobei zu diesem Zeitpunkt noch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Erst als die signifikant höhere PPD-Reduktion von 1.77 ± 0.63 mm (AM) versus 1.20 ± 0.49 mm in der PC-Gruppe nach sechs Monaten festgestellt wurde, wurde die unterschiedliche Entwicklung beider Gruppen evident. Die mittlere PPD-Reduktion um 1.77 mm in der AM-Gruppe entspricht dem Ergebnis von 1.7 mm PPD-Reduktion nach sechs Monaten in der AM-Gruppe einer vergleichbaren Untersuchung an gAP-Patienten (Christan, 2002). Untersuchungen der Verabreichung von Amoxizillin/Metronidazol an Patienten mit Chronischer Parodontitis ergaben mittlere PPD-Reduktionen pro Patient von 1-1.4 mm (Berglundh et al., 1998; Winkel et al., 2001). Eine Übersicht über die klinischen Ergebnisse der bewerteten Studien ist in den Tabellen 71-74 und den Abbildungen 25-32 aufgeführt. Relativ zur Baseline-Sondierungstiefe entsprach das 6-Monats-Ergebnis in der AM-Gruppe einer PPD-Reduktion um 47% auf 53% des Baseline-Wertes. In der PC-Gruppe fand lediglich eine Reduktion um 31% auf 69% des Ausgangswertes statt. Weitere Studien zeigten zum Teil höhere absolute Werte für die mittlere PPD-Reduktion pro Patient bei anderen systemisch verabreichten Antibiotika (Augmentan: Purucker et al., 2001; Metronidazol, Clindamycin: Sigusch et al., 2001a), die aber aufgrund höherer Baseline-Sondierungstiefen nicht zwingend einer besseren Wirksamkeit der verwendeten Antibiotika zuzuschreiben sind, da sie mit einer geringeren prozentualen PPD-Reduktion von 26-38% auf 62-74% der Baseline-Sondierungstiefe einhergingen (Abbildungen 25, 27). Die Anwendung der Tetrazyklin-Faser (Purucker et al., 2001) resultierte ebenso wie die systemische Verabreichung von Doxyzyklin (Christan, 2002; Sigusch et al., 2001a) in einer mittleren PPD-Reduktion pro Patient von 1.4 mm nach sechs Monaten. Auch die PC-Gruppe wies mit einer mittleren PPD-Reduktion von 1.3 ± 0.60 mm nach drei und 1.20 ± 0.49 mm nach sechs Monaten ein besseres Ergebnis auf, als eine lediglich mit Scaling/Root planing behandelte Kontrollgruppe (0.9 mm, Sigusch et al., 2001a) Mit Scaling/Root planing und anschließender parodontalchirurgischer Behandlung ließ sich nach sechs Monaten eine mittlere PPD-Reduktion von 1.23 mm bzw. um 30% erreichen (Gunsolley et al., 1994). Die Antibiotika Augmentan, Metronidazol, Clindamycin und die Kombination Amoxizillin/Metronidazol übertrafen das Ergebnis der PA-Chirurgie sowohl hinsichtlich absoluter Werte wie auch der prozentualen PPD-Reduktion deutlich. Im Gegensatz dazu wiesen die PC-Gruppe und die Doxyzyklin-Gruppen oben erwähnter Studien

eine der PA-Chirurgie vergleichbare PPD-Reduktion auf (Abbildungen 25, 27). Die signifikante Verschlechterung der mittleren Sondierungstiefe in der PC-Gruppe zwischen drei und sechs Monaten deutet jedoch auf eine fragliche Langzeitstabilität hin.

Nach drei Monaten hatten sich in beiden Gruppen die Anteile der sehr tiefen, tiefen und moderaten Stellen signifikant zugunsten der flachen Stellen verändert, Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden zu diesem Zeitpunkt nicht. Während in der AM-Gruppe die Verteilung der Sondierungstiefenkategorien auch nach sechs Monaten stabil blieb, hatten sich die Anteile tiefer und sehr tiefer Stellen in der PC-Gruppe wieder signifikant erhöht. Sowohl der in der AM-Gruppe nach sechs Monaten verbliebene Anteil tiefer und sehr tiefer Stellen als auch der markante Anstieg der Häufigkeit flacher Stellen stimmen gut mit den Ergebnissen der AM-Gruppen aus anderen Untersuchungen überein (Tabellen 71, 72), (Christan, 2002; Rooney et al., 2002). Durch die Verabreichung von Amoxizillin, Metronidazol oder Doxzyzyklin oder durch PA-Chirurgie wird die Häufigkeit tiefer Stellen weniger effektiv reduziert als durch die Antibiotikakombination (Christan, 2002; Gunsolley et al., 1994; Rooney et al., 2002). Obwohl die PC-Gruppe nach sechs Monaten vergleichbare Anteile der Sondierungstiefenkategorien aufwies, fand bei keiner Zusatzmedikation außer PC eine signifikante Verschlechterung der Werte zwischen drei und sechs Monaten nach der Therapie statt. Bei einwurzeligen Zähnen trat in der AM-Gruppe sowohl zwischen Baseline und drei Monaten als auch zwischen drei und sechs Monaten eine signifikante PPD-Reduktion auf. In der PC-Gruppe war jedoch zwischen drei und sechs Monaten nach der Therapie keine weitere Verbesserung nachzuweisen, so dass die einwurzeligen Zähne der AM-Gruppe im Durchschnitt 0.59 mm mehr PPD-Reduktion nach sechs Monaten zeigten. Während die Sondierungstiefe um die mehrwurzeligen Zähne der AM-Gruppe zwischen drei und sechs Monaten stabil blieb, nahm die Sondierungstiefe in der PC-Gruppe im gleichen Zeitraum signifikant zu. Nach sechs Monaten wiesen die mehrwurzeligen Zähne in der AM-Gruppe im Schnitt 0.67 mm mehr PPD-Reduktion auf als in der PC-Gruppe. Bei den tiefen Referenzstellen war der Unterschied zwischen den Gruppen nach sechs Monaten ebenfalls signifikant, da die Sondierungstiefe in der AM-Gruppe bei gleichzeitiger Stagnation in der PC-Gruppe zwischen den Monaten drei und sechs weiter zurückging. Nach sechs Monaten betrug die PPD-Reduktion in der AM-Gruppe durchschnittlich 1.10 mm mehr als in der PC-Gruppe. Mit 4.21 ± 1.33 mm (um 53% auf 47% des Baseline-Wertes) übertraf die PPD-Reduktion der tiefen Referenzstellen der AM-Gruppe sowohl die mit den meisten anderen Antibiotika als auch die mit PA-Chirurgie oder FMD erzielten Werte (Tabelle 73, Abbildungen 29, 31) und entsprach etwa der mit Metronidazol erzielten PPD-Reduktion

(4 mm / um 54% auf 46%, Sigusch et al., 2001). Die PPD-Reduktion an den tiefen Referenzstellen in der PC-Gruppe lag nach sechs Monaten mit 3.11 ± 1.29 mm (um 41% auf 59% des Baseline-Wertes) höher als die mit Ornidazol, Doxyzyklin, PA-Chirurgie, FMD oder ohne eine Zusatzmedikation erzielten Resultate (Tabelle 73, Abb. 27). Neben der vorliegenden Arbeit beschrieben lediglich Sigusch et al. (2001) eine ähnlich aufwendige Parodontalbehandlung mit gründlicher Vorbehandlung, besonders intensivem Scaling/Root planing und umfassender Nachsorge. Da in diesen beiden Studien die im Vergleich höchsten Werte für die Verbesserungen der klinischen Parameter berichtet werden, ist das nach drei Monaten sehr gute Ergebnis in der PC-Gruppe auch unter dem Aspekt der Intensität der instrumentellen Behandlung zu werten. Aufgrund der signifikanten Verschlechterung zwischen den Monaten drei und sechs bleibt die Langzeitstabilität jedoch fraglich.

6.4 Klinischer Attachmentverlust

In beiden Gruppen konnte nach drei Monaten ein signifikant hoher mittlerer CAL-Gewinn pro Patient beobachtet werden (AM: 0.89 ± 0.43 mm, PC: 0.57 ± 0.34 mm), der Unterschied zwischen den Gruppen war zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant. Nach sechs Monaten hatte sich die Differenz vergrößert, der CAL-Gewinn war nun in der AM-Gruppe (0.93 ± 0.43 mm, um 19% auf 81% des Baseline-Wertes) signifikant größer als in der PC-Gruppe (0.47 ± 0.40 mm, um 10% auf 90% des Baseline-Wertes). Im Vergleich war der CAL-Gewinn beider Gruppen nach drei Monaten größer als nach der Anwendung von Augmentan (0.2 mm) oder der Tetrazyklinfaser (0.4 mm) (Purucker et al., 2001) (Übersicht: Tabelle 71, Abb.26). Sowohl die Augmentan-Gruppe als auch die Actisite-Gruppe zeigten zwischen drei und sechs Monaten deutliche Verbesserungen auf 0.9 mm bzw. 0.5 mm, während die PC-Gruppe vorliegender Arbeit stagnierte. Die parodontalchirurgische Behandlung resultierte in einem leichten Attachmentverlust (0.3 mm, um 10% auf 110%), der möglicherweise auf die Anwendung eines chirurgischen Verfahrens zurückzuführen ist (Gunsolley et al., 1994). Andere Untersuchungen über Doxyzyklin, Clindamycin, Metronidazol und auch Amoxizillin/Metronidazol zeigten einen mittleren CAL-Gewinn pro Patient zwischen 0.7 und 2 mm bzw. um 26-38% auf 62-74% des Baseline-Wertes (Berglundh et al., 1998; Christan, 2002; Sigusch et al., 2001a; Winkel et al., 2001), während die Kontroll- und Placebogruppen lediglich 0.3 mm bis 0.7 mm (um 16-23% auf 77-84% des Baseline-Wertes) Attachmentgewinn aufwiesen (Berglundh et al., 1998; Sigusch et al., 2001a; Winkel et al.,

2001). Auffällig ist der Unterschied hinsichtlich des mittleren prozentualen CAL-Gewinn zwischen den Werten der vorliegenden Arbeit und den ansonsten vergleichbaren Daten der Untersuchung von Sigusch et al. (2001). Möglicherweise äußert sich hier die auf unterschiedliche Art erfolgte Datenerhebung. Gerade bei der Bestimmung des klinischen Attachmentlevels besteht ein signifikanter Unterschied zwischen nicht kalibrierten Sonden und kalibrierten und automatisierten Sonden wie der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Florida Probe (Karpinia et al., 2004). Der mittlere CAL-Gewinn pro Patient in der PC-Gruppe lag mit 0.47 ± 0.40 mm im Gegensatz zur AM-Gruppe lediglich im Bereich der instrumentell behandelten Kontrollgruppen. Während bei den einwurzeligen Zähnen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen noch knapp verfehlt wurde, trug der mit 0.34 ± 0.47 mm sehr niedrige CAL-Gewinn bei den mehrwurzeligen Zähnen maßgeblich zu dem insgesamt schlechteren Ergebnis in der PC-Gruppe bei. Möglicherweise gelangen systemisch verabreichte Antibiotika besser in Furkationsbereiche, da der PerioChip lediglich approximal appliziert wurde. Bei den tiefen Referenzstellen wies die AM-Gruppe nach sechs Monaten mit 2.83 ± 1.30 mm (um 33% auf 67% des Baseline-Wertes) durchschnittlich 1.18 mm bzw. 13% mehr CAL-Gewinn auf als die PC-Gruppe (Abbildungen 30, 32). Auch hier war der Unterschied zwischen den Gruppen aufgrund der kontinuierlichen Verbesserung in der AM-Gruppe und einer Verschlechterung in der PC-Gruppe ebenfalls erst nach sechs Monaten signifikant. Der CAL-Gewinn der AM-Gruppe entspricht sowohl absolut als auch prozentual den Ergebnissen von Untersuchungen mit Metronidazol, Ornidazol oder Clindamycin (Kamma, Nakou & Mitsis, 2000; Sigusch et al., 2001a), liegt aber über dem mit Doxyzyklin oder in anderen Studien mit Amoxizillin/Metronidazol absolut erzielten CAL-Gewinn (Buchmann et al., 2002b; Buchmann et al., 2002c; Sigusch et al., 2001a; Winkel et al., 2001). Der CAL-Gewinn an tiefen Referenzstellen war in den ohne Zusatzmedikation behandelten Gruppen nur gering, wobei mit PA-Chirurgie der geringste (0.16 mm, 4%) und mit FMD (1.41 mm) noch der höchste CAL-Gewinn erzielt wurde (Gunsolley et al., 1994; Mongardini et al., 1999; Sigusch et al., 2001a). Mit 1.65 ± 1.23 mm (um 20% auf 80% des Baseline-Wertes) lag der CAL-Gewinn in der PC-Gruppe deutlich über dem Ergebnis dieser Studien und entsprach etwa dem mit Doxyzyklin erzielten CAL-Gewinn von 1.5 mm (um 16% auf 84% des Baseline-Wertes) (Sigusch et al., 2001).

6.5 Blutung und Pus

Nach der Hygienephase wiesen die Gruppen mit 43 ± 14 % (AM) und 45 ± 19 % eine vergleichbare Häufigkeit der Sondierungsblutung (BoP/Patient) auf. In Studien mit ähnlich konzipierter Vorbehandlung lag der Anteil der Stellen mit positivem BoP zwischen 34 und 66 % (Christan, 2002; Rooney, et al., 2002). Untersuchungen ohne eine Hygienephase vor der Baseline-Untersuchung zeigten höhere Werte zwischen 71 und 86 % (Berglundh, et al., 1998; Mongardini, et al., 1999), was auf einen Einschluss falsch-positiver Werte (aufgrund der Sulkusblutung) hinweist. Andere Untersuchungen berichteten lediglich die Gingivitis-Parameter PBI oder SBI (Gunsolley, et al., 1994; Kamma, Nakou & Mitsis, 2000; Sigusch, et al., 2001a; Winkel, et al., 2001) (Tabelle 67) und können daher nicht für die Evaluierung der Sondierungsblutung herangezogen werden. In beiden Gruppen waren die Werte für BoP pro Patient signifikant reduziert und stabilisierten sich in der AM-Gruppe bei 19 ± 6 % und in der PC-Gruppe bei 24 ± 10 %. An den tiefen Referenzstellen betrugen die Werte für BoP in der AM-Gruppe 28 ± 6 %, in der PC-Gruppe jedoch 45 ± 51 %. Die Unterschiede zwischen der AM- und der PC-Gruppe verfehlten sowohl für den Patientenmittelwert als auch bei den tiefen Referenzstellen nur knapp und aufgrund hoher Standardabweichungen die statistische Signifikanz und spiegeln möglicherweise die fragliche Langzeitstabilität in der PC-Gruppe wider. Andere Studien mit antibiotischer Zusatzmedikation wiesen zu diesem Zeitpunkt Häufigkeiten für BoP/Patient von 5 bis 34% auf, wobei die niedrigsten Werte für Augmentan und die Kombination Amoxizillin/Metronidazol verzeichnet wurden (Berglundh, et al., 1998; Christan, 2002; Purucker, et al., 2001; Rooney, et al., 2002). Die instrumentelle Behandlung ohne eine Zusatzmedikation resultierte in höheren Werten von 24 - 47 % (Berglundh, et al., 1998; Mongardini, et al., 1999; Rooney, et al., 2002). Eine fehlende Sondierungsblutung stellt einen Indikator für die parodontale Stabilität mit einem negativen Vorhersagewert von 98% für fortschreitenden Attachmentverlust dar (Lang et al., 1990). Die niedrigeren mittleren BoP-Werte pro Patient in den verschiedenen Testgruppen korrelierten nicht nur mit einer höheren PPD-Reduktion und mehr CAL-Gewinn, sondern deuten auch eine bessere Langzeitstabilität nach einer antimikrobiellen Zusatzmedikation an (Lang, et al., 1990; Lang et al., 1986).

Pusaustritt nach Sondieren war in der AM-Gruppe sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten nicht mehr festzustellen, was eine Reduktion von 7 auf 0 % bedeutete ($p=0.001$). In der PC-Gruppe wurde der Anteil Pus sezernierender Stellen zwar signifikant auf 0.3 ± 0.4 % reduziert, konnte jedoch nicht eliminiert werden und stieg zwischen den Monaten drei und sechs nur knapp über dem Signifikanzniveau ($p=0.07$) wieder auf 0.9 ± 1.6 % an, was dem

Ergebnis in einer nur instrumentell behandelten Kontrollgruppe entspricht (Sigusch, et al., 2001a). Im Gegensatz dazu trat in der Mehrheit der Studien sechs Monate nach der Antibiotikagabe kein Pusaustritt nach Sondieren mehr auf (Tabellen 71, 72), wobei Amoxizillin/Metronidazol eine besondere Effektivität zugeschrieben wird (Mombelli, 2003). In lediglich einer Untersuchung wurde der Pusaustritt nach Sondieren durch Antibiotika einschließlich Amoxizillin/Metronidazol nicht vollständig eliminiert, allerdings war hier die Behandlungszeit auf eine Stunde pro Quadrant limitiert. Zusätzlich gelangten mit 250 mg für Amoxizillin und 200 mg für Metronidazol deutlich niedrigere Antibiotikadosierungen zur Anwendung (Rooney, et al., 2002).

	PPD 0-3 (mm)	PPD 3-6 (mm)	PPD 0-6 (mm)	CAL 0-3 (mm)	CAL 3-6 (mm)	CAL 0-6 (mm)	BoP % 6 Monate	Pus % 6 Monate	% flach 3 Monate	% tief 3 Monate	% flach 6 Monate	% tief 6 Monate
AM	1.69 ± 0.60	0.09 ± 0.16	1.77 ± 0.63	0.89 ± 0.43	0.04 ± 0.24	0.93 ± 0.43	19 ± 6	0	81 ± 13	1.3 1.6	83 ± 12	1 ± 1
PC	1.30 ± 0.60	-0.11 ± 0.16	1.20 ± 0.49	0.57 ± 0.34	-0.10 ± 0.25	0.47 ± 0.40	24 ± 10	0.9 ± 1.6	80 ± 11	3 ± 2	78 ± 12	4 ± 2
Purucker Actisite	1	0.4	1.4	0.4	0.1	0.5	10 ± 17	-	-	-	-	-
Purucker Augmentan	0.9	1.1	2	0.2	0.7	0.9	5 ± 10	-	-	-	-	-
Gunsolley PA-Chirurgie	-	-	1.23	-	-	-0.3	-	0.02 ± 1	-	-	71	2
Sigusch Kontrolle	-	-	0.9	-	-	0.3	- (SBI)	≈ 0.7	-	-	-	-
Sigusch Doxzyzyklin	-	-	1.4	-	-	1.1	- (SBI)	0	-	-	-	-
Sigusch Clindamycin	-	-	2.1	-	-	2	- (SBI)	0	-	-	-	-
Sigusch Metronidazol	-	-	2.2	-	-	1.7	- (SBI)	0	-	-	-	-
Kamma Ornidazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mongardini FMD*	-	-	-	-	-	-	31 ± 11	-	-	-	-	-
Mongardini Kontrolle	-	-	-	-	-	-	47 ± 10	-	-	-	-	-
Christan Doxzyzyklin	1.3 -	0.1 -	1.4 -	0.6 -	0.2 -	0.8 -	8.7 4.8 - 14.3	0	65 -	8 -	71 -	5 -
Christan AM	1.5 -	0.2 -	1.7 -	0.7 -	0.1 -	0.8 -	5.2 2.5 - 7.4	0	61 -	7 -	70 -	5 -
Buchmann AM (b)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Buchmann AM (c)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 71 gAP: CAL-Gewinn, PPD-Reduktion zwischen 0-3, 3- 6, 0-6 Monaten; Proportionen flacher/tiefer Stellen nach 3 und 6 Monaten; BoP und Pus nach 6 Monaten.; Mittelwerte pro Patient. *FMD: Full-mouth disinfection

	PPD 0-3 (mm)	PPD 3-6 (mm)	PPD 0-6 (mm)	CAL 0-3 (mm)	CAL 3-6 (mm)	CAL 0-6 (mm)	BoP % 6 Monate	Pus % 6 Monate	% flach 3 Monate	% tief 3 Monate	% flach 6 Monate	% tief 6 Monate
Berglundh* AM	1.2	0.1	1.3	0.6 ± 0.4	0.2	0.8 ± 0.4	17 ± 6	-	58	5	68	1
Berglundh* Placebo	1.3	0.1	1.4	0.6 ± 0.2	0.1	0.7 ± 0.3	24 ± 12	-	64	5	66	5
Rooney AM	-	-	-	-	-	-	23 ± 14	0.3 ± 1.0	87 ± 9	1.2 ± 2	87 ± 11	1.3 ± 2
Rooney Metronidazol	-	-	-	-	-	-	33 ± 12	10 ± 9	78 ± 6	6 ± 6	80 ± 8	5 ± 4
Rooney Amoxizillin	-	-	-	-	-	-	34 ± 15	9 ± 11	82 ± 11	4 ± 4	79 ± 9	4 ± 3
Rooney Placebo	-	-	-	-	-	-	45 ± 24	20 ± 17	65 ± 18	14 ± 11	66 ± 19	12 ± 11
Winkel AM	1.4	-	-	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-
Winkel Placebo	1.0	-	-	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-

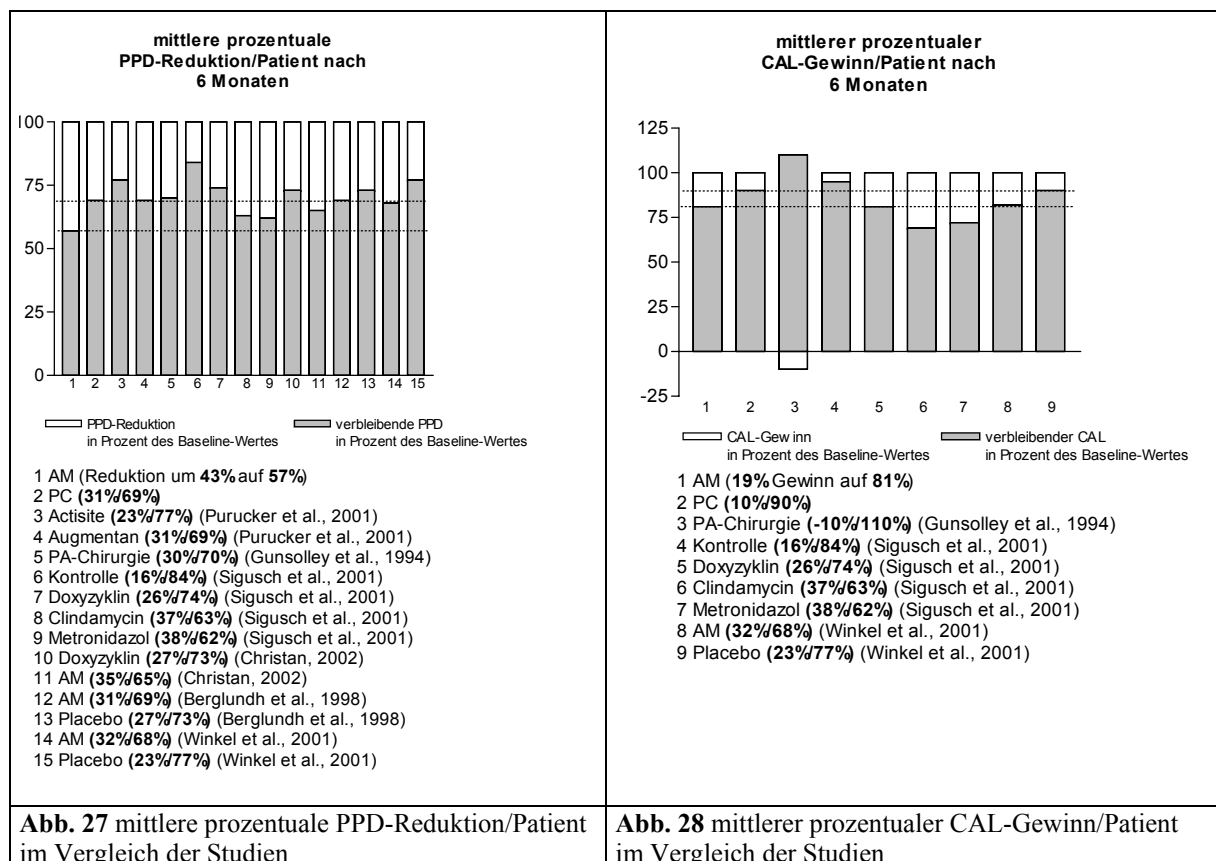
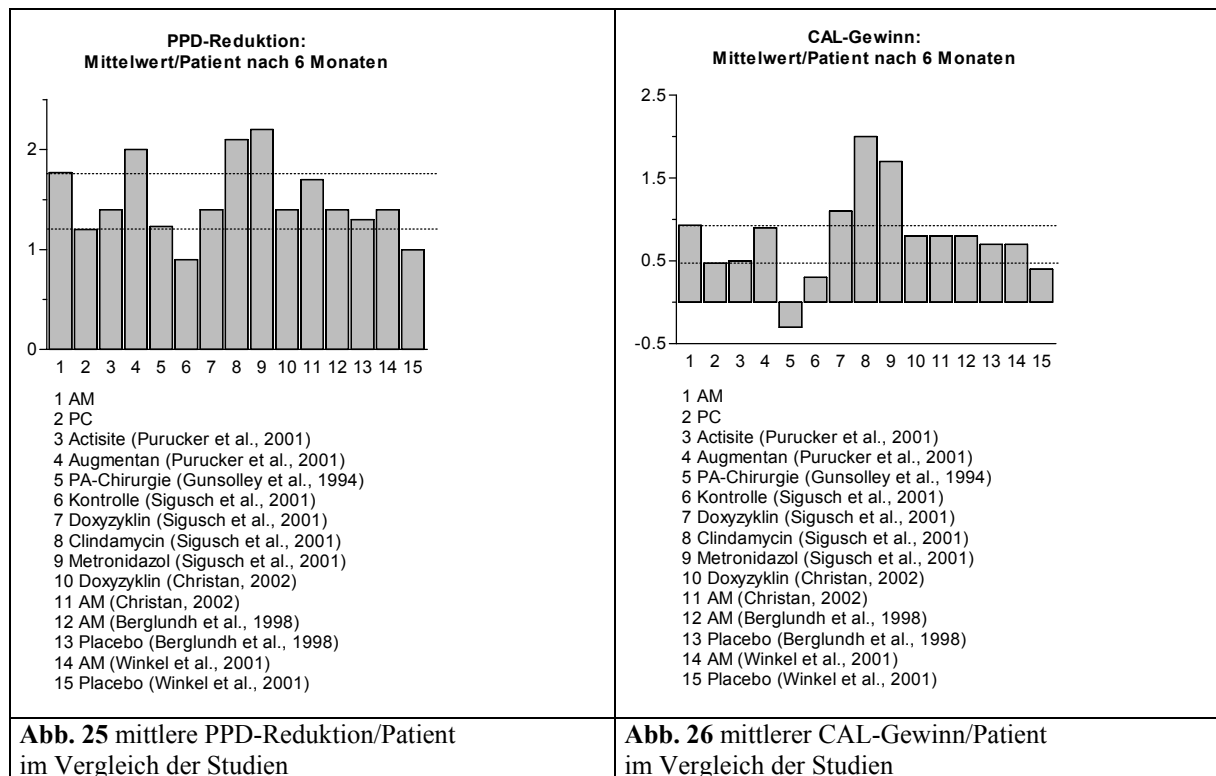
Tabelle 72 CP: CAL-Gewinn, PPD-Reduktion zwischen 0-3, 3- 6, 0-6 Monaten; Proportionen flacher/tiefer Stellen nach 3 und 6 Monaten; BoP und Pus nach 6 Monaten.; Mittelwerte pro Patient; (* 2 und 12 Monate)

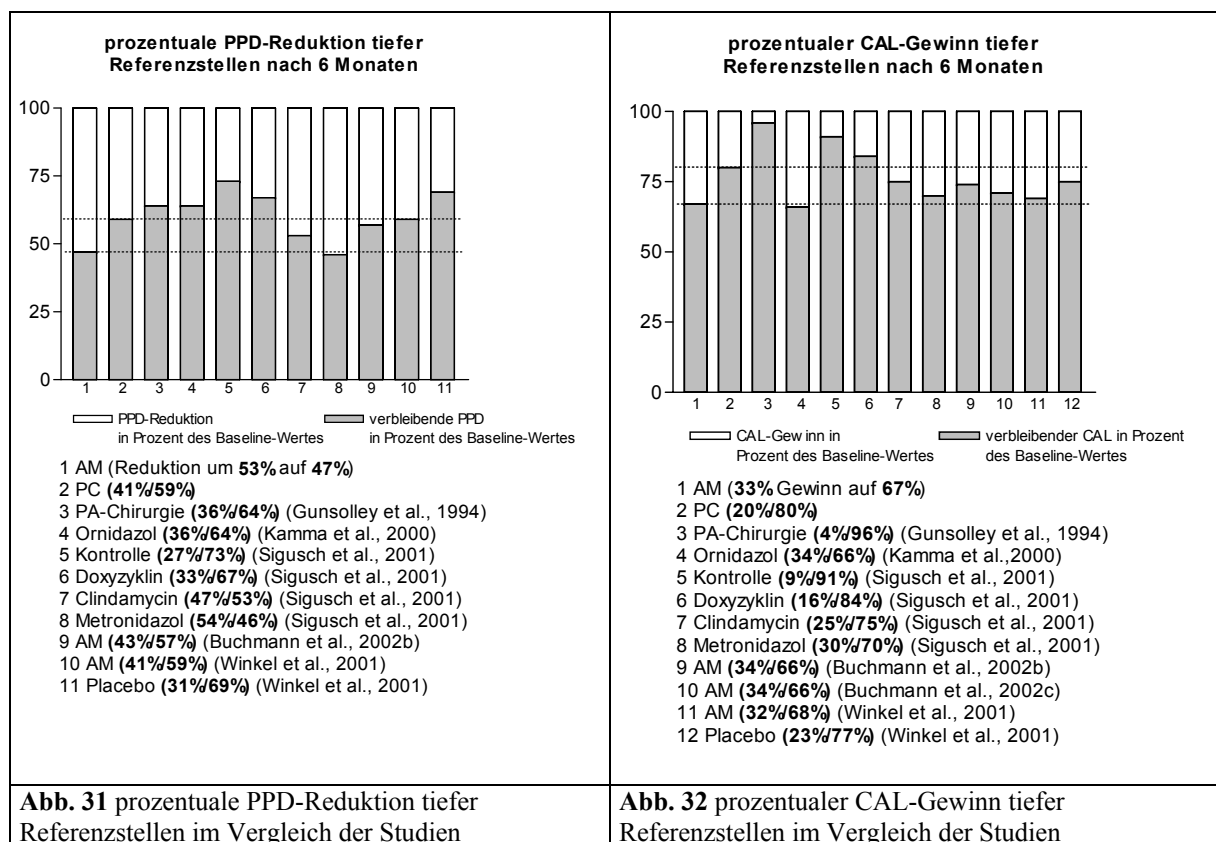
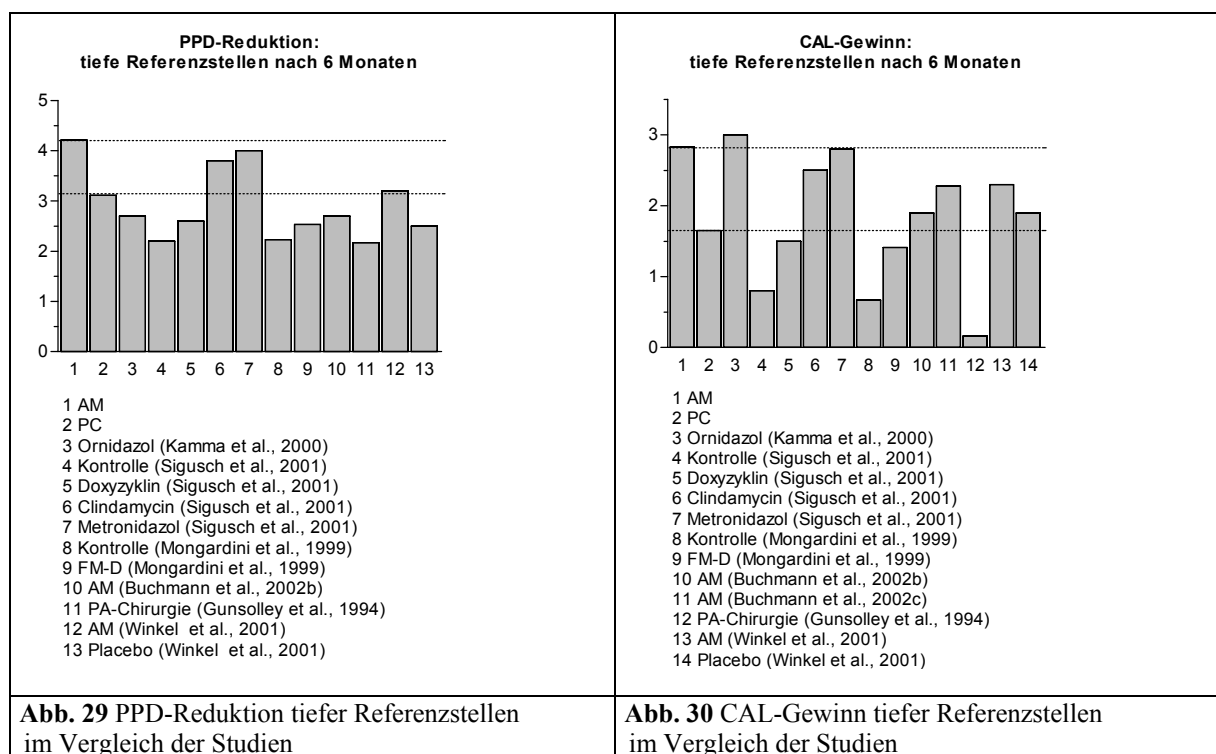
	PPD 0-3 (mm)	PPD 3-6 (mm)	PPD 0-6 (mm)	CAL 0-3 (mm)	CAL 3-6 (mm)	CAL 0-6 (mm)
AM	3.87 ± 1.38	0.33 ± 0.80	4.21 ± 1.33	2.37 ± 1.35	0.46 ± 0.91	2.83 ± 1.3
PC	3.45 ± 1.30	-0.26 ± 0.88	3.11 ± 1.29	1.96 ± 1.29	-0.22 ± 0.79	1.65 ± 1.23
Purucker Actisite	-	-	-	-	-	-
Purucker Augmentan	-	-	-	-	-	-
Gunsolley PA-Chirurgie	-	-	2.17	-	-	0.16
Kamma* Ornidazol	2.6	0.1	2.7	2.9	0.1	3
Sigusch Kontrolle	-	-	2.2	-	-	0.8
Sigusch Doxzyklin	-	-	2.6	-	-	1.5
Sigusch Clindamycin	-	-	3.8	-	-	2.5
Sigusch Metronidazol	-	-	4	-	-	2.8
Mongardini** Kontrolle	-	-	2.23 ± 0.85	-	-	0.67 ± 0.74
Mongardini** FMD	-	-	2.53 ± 0.85	-	-	1.41 ± 1.06
Buchmann AM (a)	2.8	-0.1	2.7	2.2	-0.3	1.9
Buchmann AM (b)	-	-	-	2.23	0.05	2.28

Tabelle 73 gAP: stellenspezifischer CAL-Gewinn; PPD-Reduktion zwischen 0-3, 3-6, 0-6 Monaten; (* 2 Monate-6 Monate; ** 8 Monate)

	PPD 0-3 mm	PPD 3-6 mm	PPD 0-6 mm	CAL 0-3 mm	CAL 3-6 mm	CAL 0-6 mm
Berglundh* AM	-	-	-	-	-	-
Berglundh* Placebo	-	-	-	-	-	-
Rooney AM	-	-	-	-	-	-
Rooney Metronidazol	-	-	-	-	-	-
Rooney Amoxizillin	-	-	-	-	-	-
Rooney Placebo	-	-	-	-	-	-
Winkel AM	3.2	-	-	2.3	-	-
Winkel Placebo	2.5	-	-	1.9	-	-

Tabelle 74 CP: stellenspezifischer CAL-Gewinn; PPD-Reduktion zwischen 0-3, 3-6, 0-6 Monaten; (* 2 Monate-6 Monate)





6.6 SFFR und Calprotectin

In beiden Gruppen sank die Sulkusflüssigkeit-Fließrate an den tiefen Referenzstellen signifikant ab, Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden drei Monate nach der Therapie nicht. In der AM-Gruppe verringerte sich die SFFR zwischen drei und sechs Monaten signifikant weiter, während in der PC-Gruppe keine signifikante Veränderung mehr stattfand. Bei den flachen Referenzstellen war nur innerhalb der AM-Gruppe eine signifikante SFFR-Reduktion festzustellen. Obwohl die PPD-Reduktion in der AM-Gruppe höher war, sind die Unterschiede eher nicht als Folge eines auf die höheren Sondierungstiefen in der PC-Gruppe zurückzuführenden größeren Ruhevolumens anzusehen (Goodson, 2003), da bei der verwendeten oberflächlichen intracreviculären Entnahmetechnik nur eine schwache Korrelation zwischen der SFFR und der PPD besteht (Griffiths, 2003). Neben einer verringerten gingivalen Entzündung aufgrund des niedrigeren Plaqueindex ist die bessere klinische Stabilität in der AM-Gruppe möglicherweise eine weitere Ursache für die niedrigere SFFR.

Drei Monate nach der Therapie wiesen beide Gruppen signifikant niedrigere Calprotectin-Konzentrationen in der Sulkusflüssigkeit der tiefen Referenzstellen auf als bei der Baseline-Untersuchung, eine weitere signifikante Veränderung erfolgte nicht. Zu keinem Zeitpunkt bestand hinsichtlich der Calprotectin-Konzentration ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei den flachen Referenzstellen war sowohl innerhalb als auch zwischen den Gruppen keine signifikante Veränderung zu beobachten. Obwohl durch eine erfolgreiche Therapie die vor allem bei der gAP erhöhten Werte von PMN-Markern in der Sulkusflüssigkeit reduziert werden (Buchmann et al., 2002a; Buchmann, et al., 2002b), spiegelten sich die deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen nicht in der Calprotectin-Konzentration wider, da große interindividuelle Unterschiede zu sehr hohen Standardabweichungen führten. Während die meisten Entzündungsmarker lediglich in Querschnittuntersuchungen evaluiert wurden, zeigten kommerziell erhältliche Tests mit Parametern wie z.B. Aspartat-Aminotransferase (Periogard) oder MMP-8 (MMP-8 Dipstick) auch im Langzeitverlauf Korrelationen mit klinischen Parametern (Kinane et al., 2003; Mantyla et al., 2003; Persson et al., 1995). Allerdings liegen keine Interventionsstudien vor, in denen das Potential solcher Tests zur Erkennung einer Parodontitis-Progression untersucht wird und die klinische Relevanz der Testergebnisse ist ungeklärt (Armitage, 2003). Demzufolge ist bisher noch kein Biomarker aus der Sulkusflüssigkeit als klinisch aussagekräftiger Verlaufparameter der Parodontalbehandlung akzeptiert (Uitto, 2003).

7. Schlussfolgerung

Die Verabreichung von Amoxizillin/Metronidazol als Zusatzmedikation zu Scaling/Root planing in der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis führte zu einer deutlichen Verbesserung der untersuchten Parameter. Diese Verbesserung war nicht nur stabil, sondern setzte sich kontinuierlich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nach sechs Monaten fort. Vor allem an den tiefen Referenzstellen zeigten sich auch im Vergleich zu anderen Antibiotika herausragende Werte für den klinischen Attachmentgewinn und die Sondierungstiefenreduktion. Neben der umfassenden instrumentellen Behandlung und der besonderen Wirkungsweise der Antibiotikakombination ist möglicherweise auch die in dieser Studie relativ hohe Dosierung für die sehr gute klinische Wirksamkeit verantwortlich. Das Ergebnis dieser Untersuchung unterstützt die zum Großteil auf Empirie beruhende Anerkennung von Amoxizillin/Metronidazol als Goldstandard der systemischen Zusatzmedikation in der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis.

Auch durch die Zusatzmedikation mit dem PerioChip ließ sich eine deutliche Verbesserung der klinischen Parameter nach drei Monaten erzielen. Da das Behandlungsergebnis jedoch nicht langzeitstabil war, zeigten sich nach sechs Monaten signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten der Antibiotikagruppe. Der Anteil Pus sezernierender Stellen wurde durch den PerioChip nicht vollständig eliminiert und vor allem an den tiefen Stellen und um mehrwurzelige Zähne nahm zwischen drei und sechs Monaten die Sondierungstiefe erneut deutlich zu. Besonders das bessere Ergebnis um mehrwurzelige Zähne und die nur in der Antibiotikagruppe aufgetretenen Verringerungen der Sondierungstiefe und der Sulkusflüssigkeit-Fließrate an den flachen Referenzstellen lassen vermuten, dass die systemische Darreichungsform der Antibiotika ebenfalls eine Rolle spielt und möglicherweise das lokal applizierte Chlorhexidin diese Stellen nicht oder in nicht ausreichender Konzentration erreicht. Demzufolge erscheint der PerioChip nicht für die Zusatzmedikation in der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis geeignet. Trotzdem erreichte das Behandlungsergebnis dieser Gruppe in einzelnen Parametern die Resultate anderer Studien mit antibiotischer Zusatzmedikation oder PA-Chirurgie. Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit dieser Studien bleibt jedoch der jeweilige Anteil der instrumentellen Behandlung und der Zusatzmedikation am Behandlungsergebnis unklar.

Obwohl die Calprotectin-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit durch die Therapie beeinflusst wurde, entsprang der Bestimmung des Calprotectin-Spiegels kein diagnostischer Nutzen. Aufgrund der großen interindividuellen Schwankungen und einer daraus

resultierenden hohen Standardabweichung war trotz des klinisch signifikant unterschiedlichen Behandlungsergebnisses beider Gruppen keine die klinischen Parameter ergänzende Aussage möglich.

8. Zusammenfassung

Schlagwörter:

generalisierte Aggressive Parodontitis, Scaling/Root planing, Amoxizillin/Metronidazol, Chlorhexidin, Controlled-Delivery-Device (PerioChip), Calprotectin.

Hintergrund:

Die systemische Verabreichung von Amoxizillin/Metronidazol (AM) als Zusatz zu Scaling/Root planing in der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis (gAP) führt zu guten klinischen und mikrobiologischen Ergebnissen und parodontaler Langzeitstabilität. Die Verabreichung von Antibiotika sollte jedoch aufgrund von eventuellen Nebenwirkungen und zunehmenden bakteriellen Resistenzen weitestgehend eingeschränkt werden. Die lokale antiseptische Zusatzmedikation mittels Applikation von Chlorhexidin in einem Controlled-Delivery-Device (PC) verbessert das Ergebnis von Scaling/Root planing in der Behandlung der Chronischen Parodontitis. Die Anwendung in der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis ist bisher noch nicht untersucht worden.

Ziele der Studie:

Der Effekt der Anwendung von PC als Zusatz zu Scaling/Root planing in der Therapie der gAP wurde untersucht. Die Wirksamkeit wurde mit der Standardmedikation AM verglichen. Neben klinischen Parametern wurde als Verlaufspareter die Konzentration des Entzündungsmarkers Calprotectin in der Sulkusflüssigkeit (SF) bestimmt.

Material/Methode:

36 Patienten (18/Gruppe, Ø 35±4 Jahre) mit bisher unbehandelter gAP wurden in dieser randomisierten, einzelblinden und kontrollierten klinischen Studie mittels Scaling/Root planing und entweder systemischer Verabreichung von AM oder lokaler Applikation von PC behandelt. Zur Baseline und 3 und 6 Monate nach der Therapie wurden die klinischen Parameter PPD, CAL, BoP und Pus erhoben sowie die SF-Fließrate tiefer und flacher Referenzstellen gemessen. Die Calprotectin-Konzentration in diesen SF-Proben wurde mittels ELISA-Technik bestimmt.

Ergebnisse:

Nach 3 Monaten war die mittlere PPD/Patient von 4.1±0.8mm auf 2.4±0.4mm in der AM-Gruppe und von 3.8±0.8mm auf 2.5±0.4mm in der PC-Gruppe reduziert. Der mittlere CAL/Patient sank von 4.9±1.2mm auf 4.0±1.2mm in der AM-Gruppe und von 4.6±1.1mm auf 4.0±1.0mm in der PC-Gruppe. Innerhalb der Gruppen waren die Veränderungen signifikant ($p<0.001$), während zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede bestanden. Nach 6 Monaten war die AM-Gruppe unverändert stabil mit einer PPD von 2.3±0.4mm und einem CAL von 4.0±1.1mm ($p>0.05$). In der PC-Gruppe verschlechterte sich die PPD zwischen 3 und 6 Monaten wieder signifikant auf 2.6±0.5mm ($p=0.013$). Nach 6 Monaten zeigte die AM-Gruppe signifikant ($p<0.006$) mehr CAL-Gewinn/Patient und PPD-Reduktion/Patient (1.8±0.6mm/0.9±0.4mm) als die PC-Gruppe (1.2±0.5mm/0.5±0.4mm). Pus war sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten nur in der PC-Gruppe nachweisbar ($p\leq 0.018$). Eine deutliche Verschlechterung zwischen 3 und 6 Monaten zeigten die mehrwurzeligen Zähne in der PC-Gruppe ($p<0.001$). An den tiefen Referenzstellen waren die Unterschiede zwischen den Gruppen am größten, die AM-Gruppe wies nach 6 Monaten signifikant ($p<0.001$) mehr PPD-Reduktion und CAL-Gewinn auf (4.21±1.33mm/2.83±1.30mm) als die PC-Gruppe (3.11±1.29/1.65±1.23mm). Die Calprotectin-Konzentration sank zwar in beiden Gruppen signifikant ($p\leq 0.012$), Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestanden nicht ($p>0.05$).

Schlussfolgerung:

AM zeigte eine bessere klinische Wirksamkeit und Langzeitstabilität als CHX. Aufgrund hoher Standardabweichungen spiegelte die SF-Konzentration von Calprotectin die klinischen Unterschiede nicht wider.

9. Abstract**Keywords:**

generalized aggressive periodontitis, scaling/root planing, amoxicillin/metronidazole, chlorhexidine, controlled-delivery-device (PerioChip), calprotectin.

Background:

Adjunctive systemic administration of amoxicillin/metronidazole (AM) in generalized aggressive periodontitis (gAP) therapy results in good clinical and microbiological outcome and periodontal long-term stability. However, the use of antibiotics should be limited due to possible side effects and increasing bacterial resistances. Chlorhexidin within a controlled-delivery-device (PC) improves the outcome of scaling/root planing (SRP), when adjunctively used in chronic periodontitis therapy. Its effect in the treatment of gAP has not been evaluated.

Aims of the study:

The effect of adjunctive use of PC in the treatment of gAP was investigated. Efficacy of PC was compared to the standard treatment with AM. Besides assessment of clinical parameters, the concentration of the inflammation marker calprotectin in gingival crevicular fluid (GCF) was investigated.

Material/methods:

In this randomized, single-blinded controlled clinical study, 36 Patients (18/group, 35±4 years) with untreated gAP were treated by SRP and assigned to either systemic AM or local application of PC. Clinical parameters PPD, CAL, BoP and Pus were recorded at baseline, 3 and 6 months after therapy. GCF was sampled at deep and shallow reference sites and the concentration of calprotectin was measured by ELISA.

Results:

At month 3, initial mean PPD/patient was decreased from 4.1±0.8mm to 2.4±0.4mm for AM and from 3.8±0.8mm to 2.5±0.4mm for PC. Mean CAL/patient changed from 4.9±1.2mm to 4.0±1.2mm for AM and from 4.6±1.1mm to 4.0±1.0mm for PC. Changes within groups were significant ($p<0.001$), while no differences between groups could be found. At month 6, for AM no significant change could be observed with PPD 2.3±0.4mm and CAL 4.0±1.1mm. For PC, PPD worsened significantly to 2.6±0.5mm ($p=0.013$) between months 3 and 6. After 6 months, AM showed significant ($p<0.006$) more PPD reduction and CAL gain (1.8±0.6mm/0.9±0.4mm) compared to PC (1.2±0.5mm/0.5±0.4mm). At months 3 and 6, Pus was detected in the PC-group only ($p\leq 0.018$). Multirrooted teeth in the PC-group showed distinct deterioration between months 3 and 6 ($p<0.001$). Deep reference sites presented the largest differences between groups, as AM showed significant ($p<0.001$) more PPD-reduction and CAL-gain after 6 months (4.21±1.33mm/2.83±1.30mm) than PC (3.11±1.29/1.65±1.23mm). Calprotectin concentration decreased significantly in both groups ($p\leq 0.012$), but no difference between treatment groups could be found ($p>0.05$).

Conclusion:

AM showed higher efficacy in terms of clinical treatment outcome and long-term stability than PC. Due to high standard deviations, GCF-concentrations of calprotectin failed to reflect clinical differences.

10. Literaturverzeichnis:

- AAP (1989). Consensus Report: Periodontal diagnosis and diagnostic aids. In *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics*. ed. The American Academy of Periodontology, pp. I/23-I/33. Chicago.
- AAP (1999). 1999 International International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Papers. Oak Brook, Illinois, October 30-November 2, 1999. *Ann Periodontol*, **4**, i, 1-112.
- AAP (2000). Parameter on aggressive periodontitis. American Academy of Periodontology. *J Periodontol*, **71**, 867-869.
- Abe, T., Hara, Y. & Aono, M. (1991). Penetration, clearance and retention of antigen en route from the gingival sulcus to the draining lymph node of rats. *J Periodontal Res*, **26**, 429-439.
- Addy, M. (1986). Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review. *J Clin Periodontol*, **13**, 957-964.
- Addy, M. (1997). Antiseptics in Periodontal Therapy. In *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. eds. J. Lindhe, T. Karring & N. P. Lang. 3rd edition, pp. 461-487. Copenhagen: Munksgaard.
- Addy, M. & Martin, M. V. (2003). Systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontal diseases: a dilemma. *Oral Dis*, **9 Suppl 1**, 38-44.
- Adriaens, P. A., De Boever, J. A. & Loesche, W. J. (1988). Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol*, **59**, 222-230.
- Adriaens, P. A., Edwards, C. A., De Boever, J. A. & Loesche, W. J. (1988). Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth. *J Periodontol*, **59**, 493-503.
- Agarwal, S., Huang, J. P., Piesco, N. P., Suzuki, J. B., Riccelli, E. & Johns, L. P. (1996). Altered Neutrophil Function in Localized Juvenile Periodontitis: Intrinsic or Induced? *J Periodontol*, **67**, 337-344.
- Agarwal, S. & Suzuki, J. B. (1991). Altered neutrophil function in localized juvenile periodontitis: intrinsic cellular defect or effect of immune mediators? *J Periodontal Res*, **26**, 276-278.
- Alfano, M. C. (1974). The origin of gingival fluid. *J Theor Biol*, **47**, 127-136.
- Anwar, H., Dasgupta, M. K. & Costerton, J. W. (1990). Testing the susceptibility of bacteria in biofilms to antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother*, **34**, 2043-2046.
- Anwar, H., Strap, J. L. & Costerton, J. W. (1992). Establishment of aging biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, **36**, 1347-1351.
- Apatzidou, D. A. & Kinane, D. F. (2004). Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. I. Clinical findings. *J Clin Periodontol*, **31**, 132-140.
- Apatzidou, D. A., Riggio, M. P. & Kinane, D. F. (2004). Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. II. Microbiological findings. *J Clin Periodontol*, **31**, 141-148.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, **4**, 1-6.
- Armitage, G. C. (2003). Diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol*, **74**, 1237-1247.
- Ashley, F. P., Gallagher, J. & Wilson, R. F. (1988). The occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and spirochaetes in the subgingival microflora of adolescents and their relationship with the amount of supragingival plaque and gingivitis. *Oral Microbiol Immunol*, **3**, 77-82.

- Astemborski, J. A., Boughman, J. A., Myrick, P. O., Goodman, S. B., Wooten, R. K., Agarwal, S., Vincent, J. W. & Suzuki, J. B. (1989). Clinical and laboratory characterization of early onset periodontitis. *J Periodontol*, **60**, 557-563.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1981a). Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *J Clin Periodontol*, **8**, 239-248.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1981b). The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **8**, 281-294.
- Axelsson, P., Lindhe, J. & Nystrom, B. (1991). On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J Clin Periodontol*, **18**, 182-189.
- Azmak, N., Atilla, G., Luoto, H. & Sorsa, T. (2002). The effect of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip on clinical parameters and matrix metalloproteinase-8 levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol*, **73**, 608-615.
- Badersten, A., Nilveus, R. & Egelberg, J. (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, **11**, 63-76.
- Baehni, P. C. & Takeuchi, Y. (2003). Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. *Oral Dis*, **9 Suppl 1**, 23-29.
- Beaty, T. H., Boughman, J. A., Yang, P., Astemborski, J. A. & Suzuki, J. B. (1987). Genetic analysis of juvenile periodontitis in families ascertained through an affected proband. *Am J Hum Genet*, **40**, 443-452.
- Berglundh, T., Krok, L., Liljenberg, B., Westfelt, E., Serino, G. & Lindhe, J. (1998). The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, **25**, 354-362.
- Bickel, M. (1993). The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *J Periodontol*, **64**, 456-460.
- Binder, T. A., Goodson, J. M. & Socransky, S. S. (1987). Gingival fluid levels of acid and alkaline phosphatase. *J Periodontol Res*, **22**, 14-19.
- Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol*, **64**, 474-484.
- Bonesvoll, P. & Gjermo, P. (1978). A comparison between chlorhexidine and some quaternary ammonium compounds with regard to retention, salivary concentration and plaque-inhibiting effect in the human mouth after mouth rinses. *Arch Oral Biol*, **23**, 289-294.
- Boughman, J. A., Astemborski, J. A. & Suzuki, J. B. (1992). Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships. *J Clin Periodontol*, **19**, 233-239.
- Brandtzaeg, P., Gabrielsen, T. O., Dale, I., Muller, F., Steinbakk, M. & Fagerhol, M. K. (1995). The leucocyte protein L1 (calprotectin): a putative nonspecific defence factor at epithelial surfaces. *Adv Exp Med Biol*, **371A**, 201-206.
- Brown, L. J. & Löe, H. (1993). Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol 2000*, **2**, 57-71.
- Buchmann, R., Hasilik, A., Van Dyke, T. E. & Lange, D. E. (2002a). Amplified Crevicular Leukocyte Activity in Aggressive Periodontal Disease. *J Dent Res*, **81**, 716-721.
- Buchmann, R., Hasilik, A., Van Dyke, T. E. & Lange, D. E. (2002b). Resolution of crevicular fluid leukocyte activity in patients treated for aggressive periodontal disease. *J Periodontol*, **73**, 995-1002.
- Buchmann, R., Nunn, M. E., Van Dyke, T. E. & Lange, D. E. (2002c). Aggressive periodontitis: 5-year follow-up of treatment. *J Periodontol*, **73**, 675-683.
- Christan, C. (2002). *Vergleich zwei verschiedener Antibiotika als Adjuvans in der Therapie rasch fortschreitender Parodontitis*, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

- Christan, C. & Bernimoulin, J. P. (2002). Clinical and microbiological effects of adjunctive systemic antibiotic therapies in deep pockets of generalized aggressive periodontitis. *J Dent Res*, **81**, A - 151.
- Christersson, L. A., Albini, B., Zambon, J. J., Wikesjo, U. M. & Genco, R. J. (1987a). Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *J Periodontol*, **58**, 529-539.
- Christersson, L. A., Wikesjo, U. M., Albini, B., Zambon, J. J. & Genco, R. J. (1987b). Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. II. Correlation between immunofluorescence and culture techniques. *J Periodontol*, **58**, 540-545.
- Christersson, L. A. & Zambon, J. J. (1993). Suppression of subgingival *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol*, **20**, 395-401.
- Ciancio, S. G., Cobb, C. M. & Leung, M. (1992). Tissue concentration and localization of tetracycline following site-specific tetracycline fiber therapy. *J Periodontol*, **63**, 849-853.
- Cianciola, L. J., Genco, R. J., Patters, M. R., McKenna, J. & van Oss, C. J. (1977). Defective polymorphonuclear leukocyte function in a human periodontal disease. *Nature*, **265**, 445-447.
- Cimasoni, G. (1983). *Crevicular fluid updated*. Basel: Karger.
- Clohessy, P. A. & Golden, B. E. (1995). Calprotectin-mediated zinc chelation as a biostatic mechanism in host defence. *Scand J Immunol*, **42**, 551-556.
- Costerton, J. W., Khoury, A. E., Ward, K. H. & Anwar, H. (1993). Practical measures to control device-related bacterial infections. *Int J Artif Organs*, **16**, 765-770.
- Costerton, J. W., Lewandowski, Z., DeBeer, D., Caldwell, D., Korber, D. & James, G. (1994). Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol*, **176**, 2137-2142.
- Darveau, R. P., Tanner, A. & Page, R. C. (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*, **14**, 12-32.
- De Soete, M., Mongardini, C., Peuwels, M., Haffajee, A., Socransky, S., van Steenberghe, D. & Quirynen, M. (2001). One-stage full-mouth disinfection. Long-term microbiological results analyzed by checkerboard DNA-DNA hybridization. *J Periodontol*, **72**, 374-382.
- Dörfer, C. E. (2003). Antimicrobials for the treatment of aggressive periodontitis. *Oral Dis*, **9 Suppl 1**, 51-53.
- Drisko, C. L., Cobb, C. M., Killoy, W. J., Michalowicz, B. S., Pihlstrom, B. L., Lowenguth, R. A., Caton, J. G., Encarnacion, M., Knowles, M. & Goodson, J. M. (1995). Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol*, **66**, 692-699.
- Eakle, W. S., Ford, C. & Boyd, R. L. (1986). Depth of penetration in periodontal pockets with oral irrigation. *J Clin Periodontol*, **13**, 39-44.
- Ebersole, J. L. (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000*, **31**, 135-166.
- Ebersole, J. L., Singer, R. E., Steffensen, B., Filloon, T. & Kornman, K. S. (1993). Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Periodontal Res*, **28**, 543-546.
- Ebersole, J. L., Taubman, M. A., Smith, D. J. & Frey, D. E. (1986). Human immune responses to oral microorganisms: patterns of systemic antibody levels to *Bacteroides* species. *Infect Immun*, **51**, 507-513.

- Eick, S., Pfister, W., Sigusch, B. & Straube, E. (2000). Phagocytosis of periodontopathogenic bacteria by crevicular granulocytes is depressed in progressive periodontitis. *Infection*, **28**, 301-304.
- Eick, S., Seltmann, T. & Pfister, W. (2004). Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic bacteria within a single species biofilm - an in vitro study. *J Clin Periodontol*, **31**, 376-383.
- Ellen, R. P. & McCulloch, C. A. (1996). Evidence versus empiricism: rational use of systemic antimicrobial agents for treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*, **10**, 29-44.
- Elter, J. R., Lawrence, H. P., Offenbacher, S. & Beck, J. D. (1997). Meta-analysis of the effect of systemic metronidazole as an adjunct to scaling and root planing for adult periodontitis. *J Periodontal Res*, **32**, 487-496.
- Feres, M., Haffajee, A. D., Allard, K., Som, S. & Socransky, S. S. (2001). Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. *J Clin Periodontol*, **28**, 597-609.
- Fleischer, H. C., Mellonig, J. T., Brayer, W. K., Gray, J. L. & Barnett, J. D. (1989). Scaling and root planing efficacy in multirooted teeth. *J Periodontol*, **60**, 402-409.
- Flemmig, T. F., Milian, E., Karch, H. & Klaiber, B. (1998). Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol*, **25**, 380-387.
- Fox, J. (1823). *Diseases of the teeth, the gums and the alveolar processes*. 3rd edition (vol. II.). London: E. Cox.
- Frank, R. M. (1980). Bacterial penetration in the apical pocket wall of advanced human periodontitis. *J Periodontal Res*, **15**, 563-573.
- Garrett, S., Adams, D. F., Bogle, G., Donly, K., Drisko, C. H., Hallmon, W. W., Hancock, E. B., Hanes, P., Hawley, C. E., Johnson, L., Kiger, R., Killoy, W., Mellonig, J. T., Raab, F. J., Ryder, M., Stoller, N., Polson, A., Wang, H. L., Wolinsky, L. E., Yukna, R. A., Harrold, C. Q., Hill, M., Johnson, V. B. & Soouthard, G. L. (2000). The effect of locally delivered controlled-release doxycycline or scaling and root planing on periodontal maintenance patients over 9 months. *J Periodontol*, **71**, 22-30.
- Gemmell, E., Marshall, R. I. & Seymour, G. J. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000*, **14**, 112-143.
- Giannobile, W. V., Al-Shammari, K. F. & Sarment, D. P. (2003). Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontol 2000*, **31**, 125-134.
- Gmür, R. & Baehni, P. C. (1997). Serum immunoglobulin G responses to various *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotypes in a young ethnographically heterogeneous periodontitis patient group. *Oral Microbiol Immunol*, **12**, 1-10.
- Gmür, R. & Guggenheim, B. (1994). Interdental supragingival plaque--a natural habitat of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, and *Prevotella nigrescens*. *J Dent Res*, **73**, 1421-1428.
- Golub, L. M., Ramamurthy, N. S., McNamara, T. F., Greenwald, R. A. & Rifkin, B. R. (1991). Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new therapeutic implications for an old family of drugs. *Crit Rev Oral Biol Med*, **2**, 297-321.
- Goodson, J. M. (1989). Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *J Dent Res*, **68**, 1625-1632.
- Goodson, J. M. (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000*, **31**, 43-54.
- Goodson, J. M., Cugini, M. A., Kent, R. L., Armitage, G. C., Cobb, C. M., Fine, D., Fritz, M. E., Green, E., Imoberdorf, M. J., Killoy, W. J. & et al. (1991a). Multicenter evaluation

- of tetracycline fiber therapy: I. Experimental design, methods, and baseline data. *J Periodontal Res*, **26**, 361-370.
- Goodson, J. M., Cugini, M. A., Kent, R. L., Armitage, G. C., Cobb, C. M., Fine, D., Fritz, M. E., Green, E., Imoberdorf, M. J., Killoy, W. J. & et al. (1991b). Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: II. Clinical response. *J Periodontal Res*, **26**, 371-379.
- Goodson, J. M., Haffajee, A. & Socransky, S. S. (1979). Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J Clin Periodontol*, **6**, 83-92.
- Goodson, J. M., Tanner, A., McArdle, S., Dix, K. & Watanabe, S. M. (1991c). Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy. III. Microbiological response. *J Periodontal Res*, **26**, 440-451.
- Gottlieb, B. (1920). Zur Ätiologie und Therapie der Alveoloarpyorrhoe. *Z Stomatol*, **59**.
- Gottlieb, B. (1923). Die diffuse Atrophie des Alveolarknochens. *Z Stomatol*, **195**.
- Gottlieb, B. (1925). *Paradentalpyorrhoe und Alveolaratrophie*. München: Urban & Schwarzenberg.
- Greenstein, G. (2002). Full-mouth therapy versus individual quadrant root planning: a critical commentary. *J Periodontol*, **73**, 797-812.
- Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, **31**, 32-42.
- Gunsolley, J. C., Ranney, R. R., Zambon, J. J., Burmeister, J. A. & Schenkein, H. A. (1990). Actinobacillus actinomycetemcomitans in families afflicted with periodontitis. *J Periodontol*, **61**, 643-648.
- Gunsolley, J. C., Zambon, J. J., Mellott, C. A., Brooks, C. N. & Kaugars, C. C. (1994). Periodontal therapy in young adults with severe generalized periodontitis. *J Periodontol*, **65**, 268-273.
- Gwinn, M. R., Sharma, A. & De Nardin, E. (1999). Single nucleotide polymorphisms of the N-formyl peptide receptor in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol*, **70**, 1194-1201.
- Han, N. M., Xiao, X. R., Zhang, L. S., Ri, X. Q., Zhang, J. Z., Tong, Y. H., Yang, M. R. & Xiao, Z. R. (1991). Bacteriological study of juvenile periodontitis in China. *J Periodontal Res*, **26**, 409-414.
- Haraszthy, V. I., Hariharan, G., Tinoco, E. M., Cortelli, J. R., Lally, E. T., Davis, E. & Zambon, J. J. (2000). Evidence for the role of highly leukotoxic Actinobacillus actinomycetemcomitans in the pathogenesis of localized juvenile and other forms of early-onset periodontitis. *J Periodontol*, **71**, 912-922.
- Hart, T. C. (1996). Genetic Risk Factors for Early-Onset Periodontitis. *J Periodontol*, **67**, 355-366.
- Heasman, P. A., Heasman, L., Stacey, F. & McCracken, G. I. (2001). Local delivery of chlorhexidine gluconate (PerioChip) in periodontal maintenance patients. *J Clin Periodontol*, **28**, 90-95.
- Helovuo, H. & Paunio, K. (1989). Effects of penicillin and erythromycin on the clinical parameters of the periodontium. *J Periodontol*, **60**, 467-472.
- Hennig, B. J., Parkhill, J. M., Chapple, I. L., Heasman, P. A. & Taylor, J. J. (1999). Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases. *J Periodontol*, **70**, 1032-1038.
- Herrera, D., Sanz, M., Jepsen, S., Needleman, I. & Roldan, S. (2002). A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, **29 Suppl 3**, 136-159.
- Herrera, D., van Winkelhoff, A. J., Delleijm-Kippuw, N., Winkel, E. G. & Sanz, M. (2000). Beta-lactamase producing bacteria in the subgingival microflora of adult patients with periodontitis. A comparison between Spain and The Netherlands. *J Clin Periodontol*, **27**, 520-525.

- Higashi, K., Morisaki, K., Hayashi, S., Kitamura, M., Fujimoto, N., Kimura, S., Ebisu, S. & Okada, H. (1990). Local ofloxacin delivery using a controlled-release insert (PT-01) in the human periodontal pocket. *J Periodontol Res*, **25**, 1-5.
- Hirschfeld, L. & Wasserman, B. (1978). A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol*, **49**, 225-237.
- Hodge, P. J., Riggio, M. P. & Kinane, D. F. (2001). Failure to detect an association with IL1 genotypes in European Caucasians with generalised early onset periodontitis. *J Clin Periodontol*, **28**, 430-436.
- Hoffler, U., Niederau, W. & Pulverer, G. (1980). Susceptibility of *Bacterium actinomycetem comitans* to 45 antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*, **17**, 943-946.
- Holtta, P., Alaluusua, S., Saarela, M. & Asikainen, S. (1994). Isolation frequency and serotype distribution of mutans streptococci and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, and clinical periodontal status in Finnish and Vietnamese children. *Scand J Dent Res*, **102**, 113-119.
- Hugo, W. B. & Longworth, A. R. (1964). Some Aspects of the Mode of Action of Chlorhexidine. *J Pharm Pharmacol*, **16**, 655-662.
- Hugo, W. B. & Longworth, A. R. (1965). Cytological Aspects of the Mode of Action of Chlorhexidine Diacetate. *J Pharm Pharmacol*, **17**, 28-32.
- Hugo, W. B. & Longworth, A. R. (1966). The effect of chlorhexidine on the electrophoretic mobility, cytoplasmic constituents, dehydrogenase activity and cell walls of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Pharm Pharmacol*, **18**, 569-578.
- Hujoel, P. P. & DeRouen, T. A. (1995). A survey of endpoint characteristics in periodontal clinical trials published 1988-1992, and implications for future studies. *J Clin Periodontol*, **22**, 397-407.
- Hunter, J. (1835). *A practical treatise on the diseases of the teeth*. (vol. II.). London.
- Ishikawa, I., Nakashima, K., Koseki, T., Nagasawa, T., Watanabe, H., Arakawa, S., Nitta, H. & Nishihara, T. (1997). Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*, **14**, 79-111.
- Johne, B., Fagerhol, M. K., Lyberg, T., Prydz, H., Brandtzaeg, P., Naess-Andresen, C. F. & Dale, I. (1997). Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol*, **50**, 113-123.
- Johnson, L. R., Stoller, N. H., Polson, A., Harrold, C. Q., Ryder, M. & Garrett, S. (2002). The effects of subgingival calculus on the clinical outcomes of locally-delivered controlled-release doxycycline compared to scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, **29**, 87-91.
- Jousimies-Somer, H., Asikainen, S., Suomala, P. & Summanen, P. (1988). Activity of metronidazole and its hydroxy metabolite against clinical isolates of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiol Immunol*, **3**, 32-34.
- Joyston-Bechal, S., Smales, F. C. & Duckworth, R. (1986). A follow-up study 3 years after metronidazole therapy for chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **13**, 944-949.
- Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., Molvar, M. P. & Dyer, J. K. (1996a). Long-term evaluation of periodontal therapy: I. Response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol*, **67**, 93-102.
- Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., Molvar, M. P. & Dyer, J. K. (1996b). Long-term evaluation of periodontal therapy: II. Incidence of sites breaking down. *J Periodontol*, **67**, 103-108.
- Kamma, J. J., Nakou, M. & Mitsis, F. J. (2000). The clinical and microbiological effects of systemic ornidazole in sites with and without subgingival debridement in early-onset periodontitis patients. *J Periodontol*, **71**, 1862-1873.

- Kamma, J. J. & Slots, J. (2003). Herpesviral-bacterial interactions in aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*, **30**, 420-426.
- Karpinia, K., Magnusson, I., Gibbs, C. & Yang, M. C. K. (2004). Accuracy of probing attachment levels using a CEJ probe versus traditional probes. *J Clin Periodontol*, **31**, 173-176.
- Katz, J., Goultschin, J., Benoliel, R. & Brautbar, C. (1987). Human leukocyte antigen (HLA) DR4. Positive association with rapidly progressing periodontitis. *J Periodontol*, **58**, 607-610.
- Kido, J., Kido, R., Suryono, Kataoka, M., Fagerhol, M. K. & Nagata, T. (2004). Induction of calprotectin release by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide in human neutrophils. *Oral Microbiol Immunol*, **19**, 182-187.
- Kido, J., Nakamura, T., Kido, R., Ohishi, K., Yamauchi, N., Kataoka, M. & Nagata, T. (1998). Calprotectin, a leukocyte protein related to inflammation, in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res*, **33**, 434-437.
- Kido, J., Nakamura, T., Kido, R., Ohishi, K., Yamauchi, N., Kataoka, M. & Nagata, T. (1999). Calprotectin in gingival crevicular fluid correlates with clinical and biochemical markers of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **26**, 653-657.
- Kieser, J. B. (1993). Non-surgical periodontal therapy In *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. eds. N. P. Lang & T. Karring, pp. 131-158. Berlin: Quintessence.
- Killooy, W. J. (1998). The use of locally delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol*, **25**, 953-958; discussion 978-959.
- Kim, K. J., Kim, D. K., Chung, C. P. & Son, S. (1992). Longitudinal monitoring for disease progression of localized juvenile periodontitis. *J Periodontol*, **63**, 806-811.
- Kinane, D. F., Cullen, C. F., Johnston, F. A. & Evans, C. W. (1989a). Neutrophil chemotactic behaviour in patients with early-onset forms of periodontitis (I). Leading front analysis in Boyden chambers. *J Clin Periodontol*, **16**, 242-246.
- Kinane, D. F., Cullen, C. F., Johnston, F. A. & Evans, C. W. (1989b). Neutrophil chemotactic behaviour in patients with early-onset forms of periodontitis (II). Assessment using the under agarose technique. *J Clin Periodontol*, **16**, 247-251.
- Kinane, D. F., Darby, I. B., Said, S., Luoto, H., Sorsa, T., Tikanoja, S. & Mantyla, P. (2003). Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontal Res*, **38**, 400-404.
- Kinane, D. F. & Hart, T. C. (2003). Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, **14**, 430-449.
- Klouda, P. T., Porter, S. R., Scully, C., Corbin, S. A., Bradley, B. A., Smith, R. & Davies, R. M. (1986). Association between HLA-A9 and rapidly progressive periodontitis. *Tissue Antigens*, **28**, 146-149.
- Knowles, J. W., Burgett, F. G., Nissle, R. R., Shick, R. A., Morrison, E. C. & Ramfjord, S. P. (1979). Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. Eight years. *J Periodontol*, **50**, 225-233.
- Kornman, K. S., Crane, A., Wang, H. Y., di Giovine, F. S., Newman, M. G., Pirk, F. W., Wilson, T. G., Jr., Higginbottom, F. L. & Duff, G. W. (1997). The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **24**, 72-77.
- Kornman, K. S., Newman, M. G., Moore, D. J. & Singer, R. E. (1994). The influence of supragingival plaque control on clinical and microbial outcomes following the use of antibiotics for the treatment of periodontitis. *J Periodontol*, **65**, 848-854.
- Kornman, K. S., Page, R. C. & Tonetti, M. S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*, **14**, 33-53.

- Kulkarni, G. V., Lee, W. K., Aitken, S., Birek, P. & McCulloch, C. A. (1991). A randomized, placebo-controlled trial of doxycycline: effect on the microflora of recurrent periodontitis lesions in high risk patients. *J Periodontol*, **62**, 197-202.
- Kunz, M., Roth, J., Sorg, C. & Kolde, G. (1992). Epidermal expression of the calcium binding surface antigen 27E10 in inflammatory skin diseases. *Arch Dermatol Res*, **284**, 386-390.
- Lacroix, J. M. & Mayrand, D. (1989). The effect of subminimal inhibitory concentrations of antimicrobial agents on three bacterial mixtures. *Oral Microbiol Immunol*, **4**, 82-88.
- Lamster, I. B. (1997). Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol*, **2**, 123-137.
- Lang, N. P., Adler, R., Joss, A. & Nyman, S. (1990). Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol*, **17**, 714-721.
- Lang, N. P., Joss, A., Orsanic, T., Gusberti, F. A. & Siegrist, B. E. (1986). Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol*, **13**, 590-596.
- Lange, D. E., Plagmann, H. C., Eenboom, A. & Promesberger, A. (1977). [Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene]. *Dtsch Zahnarztl Z*, **32**, 44-47.
- Langer, R. S. & Peppas, N. A. (1981). Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials*, **2**, 201-214.
- Lee, W., Aitken, S., Sodek, J. & McCulloch, C. A. (1995). Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontal Res*, **30**, 23-33.
- Levy, S. B. (2002). Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. *Symp Ser Soc Appl Microbiol*, 65S-71S.
- Listgarten, M. A. (1994). The structure of dental plaque. *Periodontol 2000*, **5**, 52-65.
- Listgarten, M. A., Mayo, H. E. & Tremblay, R. (1975). Development of dental plaque on epoxy resin crowns in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol*, **46**, 10-26.
- Löe, H. & Silness, J. (1963). Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand*, **21**, 533-551.
- Löe, H., Theilade, E. & Jensen, S. B. (1965). Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol*, **36**, 177-187.
- Loesche, W. J., Giordano, J. R., Hujoel, P., Schwarcz, J. & Smith, B. A. (1992). Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J Clin Periodontol*, **19**, 103-112.
- Loesche, W. J., Schmidt, E., Smith, B. A., Morrison, E. C., Caffesse, R. & Hujoel, P. P. (1991). Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. *J Periodontol*, **62**, 247-257.
- Lopez, N. J., Mellado, J. C., Giglio, M. S. & Leighton, G. X. (1995). Occurrence of certain bacterial species and morphotypes in juvenile periodontitis in Chile. *J Periodontol*, **66**, 559-567.
- Lugering, N., Stoll, R., Schmid, K. W., Kucharzik, T., Stein, H., Burmeister, G., Sorg, C. & Domschke, W. (1995). The myeloic related protein MRP8/14 (27E10 antigen)--usefulness as a potential marker for disease activity in ulcerative colitis and putative biological function. *Eur J Clin Invest*, **25**, 659-664.
- Lusitani, D., Malawista, S. E. & Montgomery, R. R. (2003). Calprotectin, an abundant cytosolic protein from human polymorphonuclear leukocytes, inhibits the growth of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun*, **71**, 4711-4716.
- Lussi, A. & Schaffner, M. (2000). Progression of and risk factors for dental erosion and wedge-shaped defects over a 6-year period. *Caries Res*, **34**, 182-187.
- Lussi, A. R., Schaffner, M., Hotz, P. & Suter, P. (1993). Epidemiology and risk factors of wedge-shaped defects in a Swiss population. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, **103**, 276-280.

- Magnusson, I. (1998). The use of locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol*, **25**, 959-963; discussion 978-959.
- Magnusson, I., Lindhe, J., Yoneyama, T. & Liljenberg, B. (1984). Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol*, **11**, 193-207.
- Mahmood, M. M. & Dolby, A. E. (1987). The value of systemically administered metronidazole in the modified Widman flap procedure. *J Periodontol*, **58**, 147-152.
- Mandell, R. L. & Socransky, S. S. (1988). Microbiological and clinical effects of surgery plus doxycycline on juvenile periodontitis. *J Periodontol*, **59**, 373-379.
- Manson, J. D. & Lehner, T. (1974). Clinical features of juvenile periodontitis (periodontosis). *J Periodontol*, **45**, 636-640.
- Mantyla, P., Stenman, M., Kinane, D. F., Tikanoja, S., Luoto, H., Salo, T. & Sorsa, T. (2003). Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *J Periodontol Res*, **38**, 436-439.
- Marazita, M. L., Burmeister, J. A., Gunsolley, J. C., Koertge, T. E., Lake, K. & Schenkein, H. A. (1994). Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *J Periodontol*, **65**, 623-630.
- Marsh, P. D. & Bradshaw, D. J. (1995). Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol*, **15**, 169-175.
- Masada, M. P., Persson, R., Kenney, J. S., Lee, S. W., Page, R. C. & Allison, A. C. (1990). Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res*, **25**, 156-163.
- McCulloch, C. A., Birek, P., Overall, C., Aitken, S., Lee, W. & Kulkarni, G. (1990). Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol*, **17**, 616-622.
- McFall, W. T., Jr. (1982). Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long-term study. *J Periodontol*, **53**, 539-549.
- McNabb, H., Mombelli, A., Gmür, R., Mathey-Dinc, S. & Lang, N. P. (1992). Periodontal pathogens in the shallow pockets of immigrants from developing countries. *Oral Microbiol Immunol*, **7**, 267-272.
- Meikle, M. C., Hembry, R. M., Holley, J., Horton, C., McFarlane, C. G. & Reynolds, J. J. (1994). Immunolocalization of matrix metalloproteinases and TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases) in human gingival tissues from periodontitis patients. *J Periodontol Res*, **29**, 118-126.
- Meinberg, T. A., Barnes, C. M., Dunning, D. G. & Reinhardt, R. A. (2002). Comparison of conventional periodontal maintenance versus scaling and root planing with subgingival minocycline. *J Periodontol*, **73**, 167-172.
- Michalowicz, B. S., Pihlstrom, B. L., Drisko, C. L., Cobb, C. M., Killoy, W. J., Caton, J. G., Lowenguth, R. A., Quinones, C., Encarnacion, M., Knowles, M. & et al. (1995). Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: maintenance response. *J Periodontol*, **66**, 708-715.
- Miyasaki, K. T. (1991). The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol*, **62**, 761-774.
- Miyasaki, K. T., Bodeau, A. L., Murthy, A. R. & Lehrer, R. I. (1993). In vitro antimicrobial activity of the human neutrophil cytosolic S-100 protein complex, calprotectin, against *Capnocytophaga sputigena*. *J Dent Res*, **72**, 517-523.
- Mombelli, A. (2003). Antimicrobial agents in periodontal prevention, therapy and maintenance: conclusions from the GABA Forum, 6 December 2002, Lyon, France. *Oral Dis*, **9 Suppl 1**, 71-72.

- Mombelli, A., Lehmann, B., Tonetti, M. & Lang, N. P. (1997). Clinical response to local delivery of tetracycline in relation to overall and local periodontal conditions. *J Clin Periodontol*, **24**, 470-477.
- Mombelli, A., Tonetti, M., Lehmann, B. & Lang, N. P. (1996). Topographic distribution of black-pigmenting anaerobes before and after periodontal treatment by local delivery of tetracycline. *J Clin Periodontol*, **23**, 906-913.
- Mombelli, A. & van Winkelhoff, A. J. (1997). The systemic use of antibiotics in periodontal therapy In *Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology*. eds. N. P. Lang & T. Karring, pp. 38-77. Berlin: Quintessence.
- Mongardini, C., van Steenberghe, D., Dekeyser, C. & Quirynen, M. (1999). One stage full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol*, **70**, 632-645.
- Moore, W. E., Holdeman, L. V., Cato, E. P., Smibert, R. M., Burmeister, J. A., Palcanis, K. G. & Ranney, R. R. (1985). Comparative bacteriology of juvenile periodontitis. *Infect Immun*, **48**, 507-519.
- Mousques, T., Listgarten, M. A. & Phillips, R. W. (1980). Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *J Periodontal Res*, **15**, 144-151.
- Nagy, E. & Foldes, J. (1991). Inactivation of metronidazole by *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother*, **27**, 63-70.
- Needleman, I., Tucker, R., Giedrys-Leeper, E. & Worthington, H. (2002). A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal infrabony defects. *J Periodontal Res*, **37**, 380-388.
- Norling, T., Lading, P., Engstrom, S., Larsson, K., Krog, N. & Nissen, S. S. (1992). Formulation of a drug delivery system based on a mixture of monoglycerides and triglycerides for use in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **19**, 687-692.
- Novak, M. J. & Novak, K. F. (1996). Early-onset periodontitis. *Curr Opin Periodontol*, **3**, 45-58.
- Novak, M. J., Polson, A. M. & Adair, S. M. (1988). Tetracycline therapy in patients with early juvenile periodontitis. *J Periodontol*, **59**, 366-372.
- Novak, M. J., Stamatelakys, C. & Adair, S. M. (1991). Resolution of early lesions of juvenile periodontitis with tetracycline therapy alone: long-term observations of 4 cases. *J Periodontol*, **62**, 628-633.
- Offenbacher, S. (1996). Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*, **1**, 821-878.
- Offenbacher, S., Heasman, P. A. & Collins, J. G. (1993). Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol*, **64**, 432-444.
- Okuda, K., Naito, Y., Ohta, K., Fukumoto, Y., Kimura, Y., Ishikawa, I., Kinoshita, S. & Takazoe, I. (1984). Bacteriological study of periodontal lesions in two sisters with juvenile periodontitis and their mother. *Infect Immun*, **45**, 118-121.
- Oliver, R. C., Holm-Pedersen, P. & Loe, H. (1969). The correlation between clinical scoring, exudate measurements and microscopic evaluation of inflammation in the gingiva. *J Periodontol*, **40**, 201-209.
- Oosterwaal, P. J., Mikx, F. H. & Renggli, H. H. (1990). Clearance of a topically applied fluorescein gel from periodontal pockets. *J Clin Periodontol*, **17**, 613-615.
- Oosterwaal, P. J., Mikx, F. H., van 't Hof, M. A. & Renggli, H. H. (1991a). Comparison of the antimicrobial effect of the application of chlorhexidine gel, amine fluoride gel and stannous fluoride gel in debrided periodontal pockets. *J Clin Periodontol*, **18**, 245-251.

- Oosterwaal, P. J., Mikx, F. H., van 't Hof, M. A. & Renggli, H. H. (1991b). Short-term bactericidal activity of chlorhexidine gel, stannous fluoride gel and amine fluoride gel tested in periodontal pockets. *J Clin Periodontol*, **18**, 97-100.
- Orban, B. & Weinmann, J. P. (1942). A diffuse atrophy of the alveolar bone (periodontosis). *J Periodontol*, 88.
- Oringer, R. J., Al-Shammari, K. F., Aldredge, W. A., Iacono, V. J., Eber, R. M., Wang, H. L., Berwald, B., Nejat, R. & Giannobile, W. V. (2002). Effect of locally delivered minocycline microspheres on markers of bone resorption. *J Periodontol*, **73**, 835-842.
- Page, R. C. (1999). Milestones in periodontal research and the remaining critical issues. *J Periodontal Res*, **34**, 331-339.
- Page, R. C., Altman, L. C., Ebersole, J. L., Vandestein, G. E., Dahlberg, W. H., Williams, B. L. & Osterberg, S. K. (1983). Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol*, **54**, 197-209.
- Page, R. C. & Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*, **14**, 9-11.
- Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J. & Kornman, K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*, **14**, 216-248.
- Page, R. C. & Schroeder, H. E. (1982). *Periodontitis in man and other animals*. Basel: Karger.
- Pajukanta, R., Asikainen, S., Forsblom, B., Saarela, M. & Jousimies-Somer, H. (1993a). beta-Lactamase production and in vitro antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*, **6**, 241-244.
- Pajukanta, R., Asikainen, S., Saarela, M., Alaluusua, S. & Jousimies-Somer, H. (1993b). In vitro antimicrobial susceptibility of different serotypes of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Scand J Dent Res*, **101**, 299-303.
- Pallasch, T. J. (1996). Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy. *Periodontol 2000*, **10**, 5-11.
- Palmer, R. M., Matthews, J. P. & Wilson, R. F. (1998). Adjunctive systemic and locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis: a controlled clinical study. *Br Dent J*, **184**, 548-552.
- Papapanou, P. & Lindhe, J. (1997). Epidemiology of periodontal disease. In *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. eds. J. Lindhe, T. Karring & N. P. Lang, pp. 69-101. Copenhagen: Munksgaard.
- Paquette, D. W., Hanlon, A., Lessem, J. & Williams, R. C. (2004). Clinical relevance of adjunctive minocycline microspheres in patients with chronic periodontitis: secondary analysis of a phase 3 trial. *J Periodontol*, **75**, 531-536.
- Pashley, D. H. (1976). A mechanistic analysis of gingival fluid production. *J Periodontal Res*, **11**, 121-134.
- Paster, B. J., Boches, S. K., Galvin, J. L., Ericson, R. E., Lau, C. N., Levanos, V. A., Sahasrabudhe, A. & Dewhirst, F. E. (2001). Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*, **183**, 3770-3783.
- Pavicic, M. J., van Winkelhoff, A. J. & de Graaff, J. (1992). In vitro susceptibilities of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to a number of antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother*, **36**, 2634-2638.
- Pavicic, M. J., van Winkelhoff, A. J., Douque, N. H., Steures, R. W. & de Graaff, J. (1994a). Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. A 2-year evaluation. *J Clin Periodontol*, **21**, 107-112.
- Pavicic, M. J., van Winkelhoff, A. J., Pavicic-Temming, Y. A. & de Graaff, J. (1994b). Amoxycillin causes an enhanced uptake of metronidazole in *Actinobacillus*

- actinomycetemcomitans: a mechanism of synergy. *J Antimicrob Chemother*, **34**, 1047-1050.
- Perry, D. A., Taggart, E. J., Leung, A. & Newburn, E. (1994). Comparison of a conventional probe with electronic and manual pressure-regulated probes. *J Periodontol*, **65**, 908-913.
- Persson, G. R., Alves, M. E., Chambers, D. A., Clark, W. B., Cohen, R., Crawford, J. M., DeRouen, T. A., Magnusson, I., Schindler, T. & Page, R. C. (1995). A multicenter clinical trial of PerioGard in distinguishing between diseased and healthy periodontal sites. (I). Study design, methodology and therapeutic outcome. *J Clin Periodontol*, **22**, 794-803.
- Petersilka, G. J., Ehmke, B. & Flemmig, T. F. (2002). Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontol 2000*, **28**, 56-71.
- Pitcher, G. R., Newman, H. N. & Strahan, J. D. (1980). Access to subgingival plaque by disclosing agents using mouthrinsing and direct irrigation. *J Clin Periodontol*, **7**, 300-308.
- Pradier, C., Dunais, B., Carsenti-Etesse, H. & Dellamonica, P. (1997). Pneumococcal resistance patterns in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **16**, 644-647.
- Preshaw, P. M., Kupp, L., Hefti, A. F. & Mariotti, A. (1999). Measurement of clinical attachment levels using a constant-force periodontal probe modified to detect the cemento-enamel junction. *J Clin Periodontol*, **26**, 434-440.
- Purucker, P., Mertes, H., Goodson, J. M. & Bernimoulin, J. P. (2001). Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*, **72**, 1241-1245.
- Quirynen, M., Mongardini, C., Pauwels, M., Bollen, C. M., Van Eldere, J. & van Steenberghe, D. (1999). One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. II. Long-term impact on microbial load. *J Periodontol*, **70**, 646-656.
- Quirynen, M., Teughels, W., De Soete, M. & van Steenberghe, D. (2002). Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontol 2000*, **28**, 72-90.
- Quirynen, M., Teughels, W. & van Steenberghe, D. (2003). Microbial shifts after subgingival debridement and formation of bacterial resistance when combined with local or systemic antimicrobials. *Oral Dis*, **9 Suppl 1**, 30-37.
- Ramberg, P., Rosling, B., Serino, G., Hellstrom, M. K., Socransky, S. S. & Lindhe, J. (2001). The long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, **28**, 446-452.
- Rams, T. E. & Keyes, P. H. (1983). A rationale for the management of periodontal diseases: effects of tetracycline on subgingival bacteria. *J Am Dent Assoc*, **107**, 37-41.
- Rateitschak-Plüss, E. M., Schwarz, J. P., Guggenheim, R., Duggelin, M. & Rateitschak, K. H. (1992). Non-surgical periodontal treatment: where are the limits? An SEM study. *J Clin Periodontol*, **19**, 240-244.
- Reddy, M. S., Jeffcoat, M. K., Geurs, N. C., Palcanis, K. G., Weatherford, T. W., Traxler, B. M. & Finkelman, R. D. (2003). Efficacy of controlled-release subgingival chlorhexidine to enhance periodontal regeneration. *J Periodontol*, **74**, 411-419.
- Reiker, J., van der Velden, U., Barendregt, D. S. & Loos, B. G. (1999). A cross-sectional study into the prevalence of root caries in periodontal maintenance patients. *J Clin Periodontol*, **26**, 26-32.
- Riep, B., Purucker, P. & Bernimoulin, J. P. (1999). Repeated local metronidazole-therapy as adjunct to scaling and root planing in maintenance patients. *J Clin Periodontol*, **26**, 710-715.

- Riviere, G. R., DeRouen, T. A., Kay, S. L., Avera, S. P., Stouffer, V. K. & Hawkins, N. R. (1997). Association of oral spirochetes from sites of periodontal health with development of periodontitis. *J Periodontol*, **68**, 1210-1214.
- Rodenburg, J. P., van Winkelhoff, A. J., Winkel, E. G., Goene, R. J., Abbas, F. & de Graff, J. (1990). Occurrence of *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in severe periodontitis in relation to age and treatment history. *J Clin Periodontol*, **17**, 392-399.
- Roe, D. E., Braham, P. H., Weinberg, A. & Roberts, M. C. (1995). Characterization of tetracycline resistance in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiol Immunol*, **10**, 227-232.
- Rooney, J., Wade, W. G., Sprague, S. V., Newcombe, R. G. & Addy, M. (2002). Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol*, **29**, 342-350.
- Rudin, H. J., Overdiek, H. F. & Rateitschak, K. H. (1970). Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta*, **14**, 21-26.
- Saglie, R., Newman, M. G., Carranza, F. A., Jr. & Pattison, G. L. (1982). Bacterial invasion of gingiva in advanced periodontitis in humans. *J Periodontol*, **53**, 217-222.
- Salvi, G. E., Brown, C. E., Fujihashi, K., Kiyono, H., Smith, F. W., Beck, J. D. & Offenbacher, S. (1998). Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. *J Periodontal Res*, **33**, 212-225.
- Salvi, G. E., Lawrence, H. P., Offenbacher, S. & Beck, J. D. (1997). Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*, **14**, 173-201.
- Salvi, G. E., Mombelli, A., Mayfield, L., Rutar, A., Suvan, J., Garrett, S. & Lang, N. P. (2002). Local antimicrobial therapy after initial periodontal treatment. *J Clin Periodontol*, **29**, 540-550.
- Savitt, E. D. & Kent, R. L. (1991). Distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* by subject age. *J Periodontol*, **62**, 490-494.
- Saxen, L. & Asikainen, S. (1993). Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol*, **20**, 166-171.
- Saxer, U. P. & Mühlemann, H. R. (1975). [Motivation and education]. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*, **85**, 905-919.
- Sbordone, L., Ramaglia, L., Gulletta, E. & Iacono, V. (1990). Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol*, **61**, 579-584.
- Schätzle, M., Loe, H., Burgin, W., Anerud, A., Boysen, H. & Lang, N. P. (2003). Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis. *J Clin Periodontol*, **30**, 887-901.
- Schiott, C. R., Loe, H., Jensen, S. B., Kilian, M., Davies, R. M. & Glavind, K. (1970). The effect of chlorhexidine mouthrinses on the human oral flora. *J Periodontal Res*, **5**, 84-89.
- Schröder, N. W., Meister, D., Wolff, V., Christan, C., Kaner, D., Haban, V., Purucker, P., Hermann, C., Moter, A., Göbel, U. B. & Schumann, R. R. (2005). Chronic periodontal disease is associated with single-nucleotide polymorphisms of the human TLR-4 gene. *Genes Immun*.
- Sigusch, B., Beier, M., Klinger, G., Pfister, W. & Glockmann, E. (2001a). A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol*, **72**, 275-283.
- Sigusch, B., Eick, S., Pfister, W., Klinger, G. & Glockmann, E. (2001b). Altered chemotactic behavior of crevicular PMNs in different forms of periodontitis. *J Clin Periodontol*, **28**, 162-167.

- Slots, J. & Jorgensen, M. G. (2002). Effective, safe, practical and affordable periodontal antimicrobial therapy: where are we going, and are we there yet? *Periodontol 2000*, **28**, 298-312.
- Slots, J., Kamma, J. J. & Sugar, C. (2003). The herpesvirus-Porphyromonas gingivalis-periodontitis axis. *J Periodontal Res*, **38**, 318-323.
- Slots, J. & Rams, T. E. (1990). Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol*, **17**, 479-493.
- Slots, J., Reynolds, H. S. & Genco, R. J. (1980). Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease: a cross-sectional microbiological investigation. *Infect Immun*, **29**, 1013-1020.
- Slots, J. & Rosling, B. G. (1983). Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol*, **10**, 465-486.
- Slots, J. & Ting, M. (2002). Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol 2000*, **28**, 106-176.
- Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol*, **28**, 12-55.
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C. & Kent, R. L., Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, **25**, 134-144.
- Soder, P. O., Frithiof, L., Wikner, S., Wouters, F., Engstrom, P. E., Rubin, B., Nedlich, U. & Soder, B. (1990). The effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. *J Periodontol*, **61**, 281-288.
- Sohnle, P. G., Collins-Lech, C. & Wiessner, J. H. (1991). The zinc-reversible antimicrobial activity of neutrophil lysates and abscess fluid supernatants. *J Infect Dis*, **164**, 137-142.
- Soskolne, W. A., Chajek, T., Flashner, M., Landau, I., Stabholtz, A., Kolatch, B. & Lerner, E. I. (1998). An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *J Clin Periodontol*, **25**, 1017-1021.
- Soskolne, W. A., Proskin, H. M. & Stabholz, A. (2003). Probing depth changes following 2 years of periodontal maintenance therapy including adjunctive controlled release of chlorhexidine. *J Periodontol*, **74**, 420-427.
- Stabholz, A., Kettering, J., Aprecio, R., Zimmerman, G., Baker, P. J. & Wikesjo, U. M. (1993). Retention of antimicrobial activity by human root surfaces after in situ subgingival irrigation with tetracycline HCl or chlorhexidine. *J Periodontol*, **64**, 137-141.
- Stanley, A., Wilson, M. & Newman, H. N. (1989). The in vitro effects of chlorhexidine on subgingival plaque bacteria. *J Clin Periodontol*, **16**, 259-264.
- Stein, J., Reichert, S., Gautsch, A. & Machulla, H. K. (2003). Are there HLA combinations typical supporting for or making resistant against aggressive and/or chronic periodontitis? *J Periodontal Res*, **38**, 508-517.
- Steinbakk, M., Naess-Andresen, C. F., Lingaas, E., Dale, I., Brandtzaeg, P. & Fagerhol, M. K. (1990). Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet*, **336**, 763-765.
- Steinberg, D., Friedman, M., Soskolne, A. & Sela, M. N. (1990). A new degradable controlled release device for treatment of periodontal disease: in vitro release study. *J Periodontol*, **61**, 393-398.
- Stelzel, M. & Flores-de-Jacoby, L. (1997). Topical metronidazole application in recall patients. Long-term results. *J Clin Periodontol*, **24**, 914-919.
- Stelzel, M. & Flores-de-Jacoby, L. (2000). Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, **27**, 447-452.
- Stoller, N. H., Johnson, L. R., Trapnell, S., Harrold, C. Q. & Garrett, S. (1998). The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system

- containing doxycycline compared to systemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva, and serum. *J Periodontol*, **69**, 1085-1091.
- Stoltze, K. (1992). Concentration of metronidazole in periodontal pockets after application of a metronidazole 25% dental gel. *J Clin Periodontol*, **19**, 698-701.
- Suryono, Kido, J., Hayashi, N., Kataoka, M. & Nagata, T. (2003). Effect of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- α , and interleukin-1 β on calprotectin release in human monocytes. *J Periodontol*, **74**, 1719-1724.
- Suzuki, J. B. (1988). Diagnosis and classification of the periodontal diseases. *Dent Clin North Am*, **32**, 195-216.
- Takahashi, K., Ohyama, H., Kitanaka, M., Sawa, T., Mineshiba, J., Nishimura, F., Arai, H., Takashiba, S. & Murayama, Y. (2001). Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol*, **72**, 425-437.
- Takashiba, S., Ohyama, H., Oyaizu, K., Kogoe-Kato, N. & Murayama, Y. (1999). HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. *J Periodontal Res*, **34**, 374-378.
- Tanner, A., Kent, R., Maiden, M. F. & Taubman, M. A. (1996). Clinical, microbiological and immunological profile of healthy, gingivitis and putative active periodontal subjects. *J Periodontal Res*, **31**, 195-204.
- Taubman, M. A. & Kawai, T. (2001). Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med*, **12**, 125-135.
- Tew, J. G., Marshall, D. R., Moore, W. E., Best, A. M., Palcanis, K. G. & Ranney, R. R. (1985). Serum antibody reactive with predominant organisms in the subgingival flora of young adults with generalized severe periodontitis. *Infect Immun*, **48**, 303-311.
- Theilade, E., Wright, W. H., Jensen, S. B. & Løe, H. (1966). Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res*, **1**, 1-13.
- Theilade, J. & Attström, R. (1985). Distribution and ultrastructure of subgingival plaque in beagle dogs with gingival inflammation. *J Periodontal Res*, **20**, 131-145.
- Tolo, K. & Schenck, K. (1985). Activity of serum immunoglobulins G, A, and M to six anaerobic, oral bacteria in diagnosis of periodontitis. *J Periodontal Res*, **20**, 113-121.
- Tonetti, M. (1997). Topical use of antibiotics in periodontal pockets. In *Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology*. eds. N. P. Lang, T. Karring & J. Lindhe, pp. 78-109. Berlin: Quintessence.
- Tonetti, M., Cugini, M. A. & Goodson, J. M. (1990). Zero-order delivery with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers. *J Periodontal Res*, **25**, 243-249.
- Tonetti, M. S. & Mombelli, A. (1999). Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol*, **4**, 39-53.
- Tonetti, M. S., Pini-Prato, G. & Cortellini, P. (1994). Principles and clinical applications of periodontal controlled drug delivery with tetracycline fibers. *Int J Periodontics Restorative Dent*, **14**, 421-435.
- Topoll, H. H., Lange, D. E. & Müller, R. F. (1990). Multiple periodontal abscesses after systemic antibiotic therapy. *J Clin Periodontol*, **17**, 268-272.
- Trombelli, L. & Tatakis, D. N. (2003). Periodontal diseases: current and future indications for local antimicrobial therapy. *Oral Dis*, **9 Suppl 1**, 11-15.
- Uitto, V. J. (2003). Gingival crevice fluid--an introduction. *Periodontol 2000*, **31**, 9-11.
- Uitto, V. J., Overall, C. M. & McCulloch, C. (2003). Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, **31**, 77-104.
- van der Velden, U. & Schoo, W. H. (1997). Scientific basis for the treatment of periodontitis. In *Clinical periodontology and implant dentistry*. eds. J. Lindhe, T. Karring & N. P. Lang, p. 794-821. Copenhagen: Munksgaard.

- van Steenberghe, T. J., van der Velden, U., Abbas, F. & de Graaff, J. (1993). Microbiological and clinical monitoring of non-localized juvenile periodontitis in young adults: a report of 11 cases. *J Periodontol*, **64**, 40-47.
- van Winkelhoff, A. J., Abbas, F., Pavicic, M. J. & de Graaff, J. (1991). Chronic conjunctivitis caused by oral anaerobes and effectively treated with systemic metronidazole plus amoxicillin. *J Clin Microbiol*, **29**, 723-725.
- van Winkelhoff, A. J., Herrera Gonzales, D., Winkel, E. G., Dellemijn-Kippuw, N., Vandenbroucke-Grauls, C. M. & Sanz, M. (2000). Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol*, **27**, 79-86.
- van Winkelhoff, A. J., Overbeek, B. P., Pavicic, M. J., van den Bergh, J. P., Ernst, J. P. & de Graaff, J. (1993). Long-standing bacteremia caused by oral *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in a patient with a pacemaker. *Clin Infect Dis*, **16**, 216-218.
- van Winkelhoff, A. J., Rams, T. E. & Slots, J. (1996). Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol 2000*, **10**, 45-78.
- van Winkelhoff, A. J., Rodenburg, J. P., Goene, R. J., Abbas, F., Winkel, E. G. & de Graaff, J. (1989). Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol*, **16**, 128-131.
- van Winkelhoff, A. J., Tijnhof, C. J. & de Graaff, J. (1992). Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol*, **63**, 52-57.
- Vandesteene, G. E., Williams, B. L., Ebersole, J. L., Altman, L. C. & Page, R. C. (1984). Clinical, microbiological and immunological studies of a family with a high prevalence of early-onset periodontitis. *J Periodontol*, **55**, 159-169.
- Vincent, J. W., Suzuki, J. B., Falkler, W. A., Jr. & Cornett, W. C. (1985). Reaction of human sera from juvenile periodontitis, rapidly progressive periodontitis, and adult periodontitis patients with selected periodontopathogens. *J Periodontol*, **56**, 464-469.
- Voganatsi, A., Panyutich, A., Miyasaki, K. T. & Murthy, R. K. (2001). Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. *J Leukoc Biol*, **70**, 130-134.
- Voss, A., Milatovic, D., Wallrauch-Schwarz, C., Rosdahl, V. T. & Braveny, I. (1994). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **13**, 50-55.
- Wachtel, H. C. (1993). Surgical periodontal therapy In *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. eds. N. P. Lang & T. Karring, pp. 159-171. Berlin: Quintessence.
- Wade, W. G. & Addy, M. (1989). In vitro activity of a chlorhexidine-containing mouthwash against subgingival bacteria. *J Periodontol*, **60**, 521-525.
- Walker, C. (1999). The supplemental use of antibiotics in periodontal therapy. *Compend Contin Educ Dent*, **20**, 4-12; quiz 34.
- Walker, C. & Karpinia, K. (2002). Rationale for use of antibiotics in periodontics. *J Periodontol*, **73**, 1188-1196.
- Walker, C. B. (1996). Selected antimicrobial agents: mechanisms of action, side effects and drug interactions. *Periodontol 2000*, **10**, 12-28.
- Walker, C. B., Gordon, J. M. & Socransky, S. S. (1983). Antibiotic susceptibility testing of subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol*, **10**, 422-432.
- Weiss, E. I., Shanitzki, B., Dotan, M., Ganeshkumar, N., Kolenbrander, P. E. & Metzger, Z. (2000). Attachment of *Fusobacterium nucleatum* PK1594 to mammalian cells and its coaggregation with periodontopathogenic bacteria are mediated by the same galactose-binding adhesin. *Oral Microbiol Immunol*, **15**, 371-377.

- Weltärztebund (2002). Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki, Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen (1996). In *Handbuch der Deklarationen, Erklärungen und Entschlüsseungen. Deutsche Fassung 2001/2002*, pp. 104-108.
- Wennstrom, J. L., Newman, H. N., MacNeill, S. R., Killoy, W. J., Griffiths, G. S., Gillam, D. G., Krok, L., Needleman, I. G., Weiss, G. & Garrett, S. (2001). Utilisation of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis. A comparative multi-centre trial of 2 treatment approaches. *J Clin Periodontol*, **28**, 753-761.
- Whittaker, C. J., Klier, C. M. & Kolenbrander, P. E. (1996). Mechanisms of adhesion by oral bacteria. *Annu Rev Microbiol*, **50**, 513-552.
- Williams, R. C., Paquette, D. W., Offenbacher, S., Adams, D. F., Armitage, G. C., Bray, K., Caton, J., Cochran, D. L., Drisko, C. H., Fiorellini, J. P., Giannobile, W. V., Grossi, S., Guerrero, D. M., Johnson, G. K., Lamster, I. B., Magnusson, I., Oringer, R. J., Persson, G. R., Van Dyke, T. E., Wolff, L. F., Santucci, E. A., Rodda, B. E. & Lessem, J. (2001). Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol*, **72**, 1535-1544.
- Wilson, M., Reddi, K. & Henderson, B. (1996). Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J Periodontal Res*, **31**, 393-407.
- Wilson, M. E. & Kalmar, J. R. (1996). A Potential Marker Defining Susceptibility to Localized Juvenile Periodontitis. *J Periodontol*, **67**, 323-331.
- Winkel, E. G., Van Winkelhoff, A. J., Timmerman, M. F., Van der Velden, U. & Van der Weijden, G. A. (2001). Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*, **28**, 296-305.
- Yapar, M., Saygun, I., Ozdemir, A., Kubar, A. & Sahin, S. (2003). Prevalence of human herpesviruses in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol*, **74**, 1634-1640.
- Zambon, J. J., Haraszthy, V. I., Hariharan, G., Lally, E. T. & Demuth, D. R. (1996). The microbiology of early-onset periodontitis: Association of highly toxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains with localized juvenile periodontitis. *J Periodontol*, **67**, 282-290.
- Zdziarski, P., Simon, K. & Majda, J. (2003). Overuse of high stability antibiotics and its consequences in public and environmental health. *Acta Microbiol Pol*, **52**, 5-13.

11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. Jean-Pierre Bernimoulin danke ich für die in Deutschland einmalige Möglichkeit, im Graduiertenkolleg „Ätiopathogenese und Therapie der Parodontitis“ (DFG-GRK 325) nicht nur die vorliegende Doktorarbeit zu erstellen, sondern auch eine klinisch und wissenschaftlich fundierte Ausbildung im Fach Parodontologie zu erhalten.

Besonders bedanke ich mich für seine großzügige Unterstützung über das Graduiertenkolleg hinaus.

Herrn Dr. Anton Friedmann danke ich für die umfassende Betreuung der Doktorarbeit sowie der Fachausbildung und für die geduldige Beantwortung meiner zahllosen Fragen.

Meiner Familie danke ich für ihre Hilfe und ihr unbegrenztes Verständnis.

Gewidmet ist diese Arbeit meiner Frau Sarah und unseren Kindern Elia und Leander.

12. Lebenslauf

Name	Dogan Kaner
Geburtsdatum	24.2.1974
Geburtsort	Freiburg im Breisgau, Baden-Württemberg
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder
1980-1984	Thaddäus-Rinderle-Grundschule, Staufen im Breisgau
1984-1993	Faust-Gymnasium, Staufen im Breisgau
1993	Abitur
9/1993-1/1995	Zivildienst (Individuelle Schwerstbehindertenbetreuung, Arbeiterwohlfahrt Bad Krozingen)
1995-2000	Studium der Zahnheilkunde, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg im Breisgau
2000	Zahnärztliche Prüfung
8/2000	Approbation
12/2000-11/2003	Stipendium im Graduiertenkolleg „Ätiopathogenese und Therapie der Parodontitis“ (DFG-GRK 325)
1/2004-6/2004	Promotionsstipendium der Charité
2/2004-	rein parodontologische Tätigkeit in zahnärztlicher Praxis
9/2004-	Forschungsstipendium der Charité

13. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und dass die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 15.9.2004

Doğan Kaner